

Aus der Chirurgischen Universitätsklinik Marburg/Lahn
(Direktor: Prof. Dr. H. Hamelmann)
und der Abteilung für experimentelle Chirurgie und
pathologische Biochemie an der Chirurgischen Klinik
(Vorstand: Prof. Dr. W. Lorenz)

DIAMINOXYDASE IM DÜNNDARM VON
MENSCH, HUND UND KANINCHEN:
FRAGE EINER PROTEKTIVEN ROLLE BEI
AKUTER INTESTINALER ISCHÄMIE

Habilitationsschrift zur Erlangung der Venia legendi
für das Fach Chirurgie
des Fachbereichs Humanmedizin
der Philipps-Universität Marburg/Lahn

vorgelegt von

DR. MED. HANS RICHTER

Marburg 1974

Aus der Chirurgischen Universitätsklinik Marburg/Lahn
(Direktor: Prof. Dr. H. Hamelmann)
und der Abteilung für experimentelle Chirurgie und
pathologische Biochemie an der Chirurgischen Klinik
(Vorstand: Prof. Dr. W. Lorenz)

DIAMINOXYDASE IM DÜNNDARM VON
MENSCH, HUND UND KANINCHEN:
FRAGE EINER PROTEKTIVEN ROLLE BEI
AKUTER INTESTINALER ISCHÄMIE

Habilitationsschrift zur Erlangung der Venia legendi
für das Fach Chirurgie
des Fachbereichs Humanmedizin
der Philipps-Universität Marburg/Lahn

vorgelegt von

DR. MED. HANS RICHTER

Marburg 1974



und den Kindern Constanze, Frank und Verena

Inhaltsverzeichnis

Einleitung	Seite
1. Klinik der intestinalen Ischämie	1
1.1. Historisches	1
1.2. Anatomie der Gefäßversorgung des Darmes beim Menschen	2
1.3. Der akute Verschuß der Arteria mesenterica superior	3
1.3.1. Ursache des akuten Arteria mesenterica superior-Verschlusses	3
1.3.2. Pathologische Veränderungen des Darmes nach Verschuß der Arteria mesenterica superior	4
1.3.3. Symptome des akuten Verschlusses der Arteria mesenterica superior	6
1.3.4. Differentialdiagnose des akuten Mesenterialinfarktes	9
1.4. Der chronische Verschuß der Eingeweidearterien	11
1.4.1. Ursachen für einen chronischen Verschuß der Eingeweidearterien	11
1.4.2. Symptome des chronischen Verschlusses der Eingeweidearterien	13
1.4.3. Diagnose und Differentialdiagnose der chronischen Mesenterialarterienverschlüsse	13
1.5. Verschuß der Vena mesenterica superior	14
2. Pathophysiologie der intestinalen Ischämie	16
2.1. Folgen der Durchblutungsänderung im Splanchnicusgebiet	16
2.2. Ursachen der gestörten Körperfunktionen bei Darmischämie	17

	Seite
2.2.1. Die Bedeutung von Veränderungen des Serum-Kaliums beim Arteria mesenterica superior-Verschluß	18
2.2.2. Die Bedeutung der Herzfunktionsstörung beim Arteria mesenterica superior-Verschluß	18
2.2.3. Die Bedeutung des Auftretens weiterer toxischer Substanzen beim Arteria mesenterica superior-Verschluß	19
2.2.4. Die Bedeutung von Polypeptiden beim Arteria mesenterica superior-Verschluß	20
2.2.5. Die Bedeutung von Endotoxin beim Arteria mesenterica superior-Verschluß	20
2.2.6. Die Bedeutung von Serotonin und Histamin beim Arteria mesenterica superior-Verschluß	22
3. Die Bedeutung von Aminoxydasen bei der Inaktivierung von biogenen Aminen	25
3.1. Einteilung von Aminoxydasen	25
3.2. Vorkommen, Charakterisierung und Bedeutung der Monoaminoxydase (MAO)	26
3.3. Vorkommen, Charakterisierung und Bedeutung der Diaminoxydase (DAO)	28
3.4. Biologische Bedeutung der Diaminoxydase	33
4. Ziel der Arbeit	36
5. Material und Methodik	37
5.1. Material	37
5.2. Methodik	44
6. Ergebnisse	57
6.1. Biochemie der Diaminoxydase aus Kaninchendünndarm	57
6.1.1. Diaminoxydase-Aktivität und Histamingehalt verschiedener Darmabschnitte bei Mensch, Hund und Kaninchen	57

6.1.2.	Diaminoxydase-Aktivität in verschiedenen Geweben, Vollblut und Plasma des Kaninchens	60
6.1.3.	Anreicherung und Eigenschaft der Diaminoxydase aus Kaninchendünndarm	62
6.2.	Die intestinale Ischämie am Kaninchendünndarm und die Beeinflussung ihrer Folgen durch den Diaminoxydase-Blocker Aminoguanidin	69
6.2.1.	Nachweis der intestinalen Ischämie am Kaninchendünndarm nach Verschuß der Arteria mesenterica superior und Definition des experimentellen Modells	69
6.2.2.	Einfluß von Ischämie und Revaskularisation des Darmes auf die Diaminoxydase-Aktivität und den Histamingehalt des Kaninchendünndarmes sowie auf Hämatokrit und Diaminoxydase-Aktivität des Plasmas	75
6.2.3.	Verkürzung der Überlebenszeit von Kaninchen nach Verschuß der Arteria mesenterica superior und Revaskularisation durch Aminoguanidin	78
6.3.	Einfache Schwerkraftperfusion des Versorgungsgebietes der Arteria mesenterica superior nach intestinaler Ischämie: Diaminoxydase-Aktivität und Histamingehalt in Darmwand und Perfusat. Einfluß dieses Verfahrens auf die Überlebenszeit	81
6.3.1.	Diaminoxydase-Aktivität und Histamin in der Darmwand und im Perfusat	81
6.3.2.	Einfluß einer einfachen Schwerkraftperfusion des Versorgungsgebietes der Arteria mesenterica superior auf die Überlebenszeit	83
7.	Diskussion	87
7.1.	Vorkommen, Nachweismethoden und Eigenschaften von Diaminoxydase im Darm von Mensch, Hund und Kaninchen	87
7.2.	Wirkungsspezifität von Aminoguanidin in vitro und in vivo	94
7.3.	Freisetzung der Diaminoxydase aus Organen	98
7.4.	Ausblick auf therapeutische Möglichkeiten bei intestinaler Ischämie	100

8.	Zusammenfassung	Seite 102
9.	Literatur	104

E I N L E I T U N G

1. Klinik der intestinalen Ischämie:

1.1. Historisches:

Die Beschreibung von Verschlüssen der Eingeweidearterien, insbesondere der Arteria mesenterica superior, war zunächst nur den Pathologen vorbehalten (CRUVEILHIER, 1830; VIRCHOW, 1847; LITTEN, 1875), da die Krankheit immer tödlich verlief. Von besonderer Bedeutung war die Arbeit "Von der Verengung und Schließung der Pulsadern" des Heidelberger Anatomen Friedrich THIEDEMANN, der 1843 einen chronischen Verschuß der Arteria mesenterica superior beschrieb und gleichzeitig auf die Kollaterale zwischen dem Truncus coeliacus und der Arteria mesenterica inferior einerseits und der Arteria mesenterica superior andererseits hinwies. Die ersten Übersichtsarbeiten über den Verschuß der oberen Mesenterialarterie stammen von LITTEN (1875) und FABER (1876). 20 Jahre vergingen, bis es ELLIOT erstmalig gelang, einen Patienten mit akutem Verschuß der Arteria mesenterica superior durch ausgedehnte Darmresektion zu retten. In der Folgezeit wurden nur vereinzelt durch Darmresektion erfolgreich operierte Fälle beschrieben. Die Mortalität des akuten Mesenterialarterienverschlusses wurde daher zwischen 90 und 100 % angegeben.

1951 berichtete KLASS über die erste erfolgreiche Embolektomie aus der Arteria mesenterica superior. Seit diesem Zeitpunkt hat die Zahl der gelungenen Rekonstruktionen der Mesenterialarterien mit und ohne Darmresektion deutlich zugenommen (SHAW und RUTLEDGE, 1957; van WEEL, 1956; ZUIDEMA, 1961; ZUIDEMA et al., 1964; ALLGÖWER, 1963; SENN et al., 1961; DENCK, 1962; HUBER, 1969; STEWART et al., 1960; WANGENSTEEN, 1972; GUMFICH, 1964; SCHELLERER et al., 1971; SCHENNACH und DORFMANN, 1972; GIESSLER et al., 1973). Insgesamt

Insgesamt blieb aber die Heilung des Arteria mesenterica superior-Verschlusses trotzdem ein sehr seltenes Ereignis, da 1. die Diagnosestellung zu spät erfolgte und 2. in den meisten Fällen nach Revaskularisation der Tod im Schock eintrat.

1.2. Anatomie der Gefäßversorgung des Darmes beim Menschen:

Die Arteria mesenterica superior leitet sich von der fetalen Arteria omphalo-mesenterica ab. Sie hat ihren Ursprung an der Vorderseite der Aorta in Höhe des 1. Lendenwirbelkörpers. Bei ihrem Abgang bildet sie mit der Aorta einen spitzen Winkel und verläuft dann bis zu ihrer Aufteilung nahezu parallel zu dieser (CAULDWELL und ANSON, 1943). Aufgrund dieser Abgangsform ist die Arteria mesenterica superior weitaus häufiger Sitz eines vom Herzen kommenden Embolus als der Truncus coeliacus und die Arteria mesenterica inferior, da der Embolus ohne wesentliche Richtungsänderung direkt in die Arteria mesenterica superior hineingelangen kann. Die obere Mesenterialarterie teilt sich in mehrere Arteriae jejunales und iléi sowie in die Arteria colica media, Arteria colica dextra und Arteria ilio-colica. Sie versorgt damit den gesamten Dünndarm mit Ausnahme des Duodenums, das Coecum, das Colon ascendens und das Colon transversum bis zur Flexura lienalis. Über die Arteriae pancreatico-duodenales besteht ein Kollateralkreislauf zum Truncus coeliacus und über die Arteria colica dextra zur Arteria mesenterica inferior. Diese Kollateralen sind bei chronischen Verschlüssen der Eingeweidearterien von großer Wichtigkeit. Nach COHNHEIM (1872) handelt es sich bei der Arteria mesenterica superior um eine funktionelle Endarterie, weshalb es bei ihrem Verschuß zu einer haemorrhagischen Darminfarzierung kommt.

1.3. Der akute Verschuß der Arteria mesenterica superior:

1.3.1. Ursache des akuten Arteria mesenterica superior-Verschlusses:

a) Embolie

Etwa 42 % der akuten Verschlüsse der Arteria mesenterica superior werden durch eine Embolie verursacht (JACKSON, 1963). Sie stellt damit die häufigste Ursache der intestinalen Ischämie dar, die pathologisch-anatomisch als haemorrhagischer Infarkt (s. Kap. 1.3.2.) klassifiziert wird. Die Ausdehnung des ischämischen Darmabschnittes ist vom Sitz des Embolus abhängig. Je weiter peripher der Embolus sitzt, umso geringer wird die Ausdehnung des haemorrhagisch infarzierten Darmes sein. Bleibt der Embolus aufgrund seiner Größe im Stamm der Arteria mesenterica superior stecken, so wird neben dem Dünndarm auch noch die rechte Hälfte des Dickdarmes nekrotisch. Der Ursprungsort eines Embolus in diesem Gefäß ist in der Mehrzahl der Fälle ein geschädigtes Herz. Hierbei spielen Vitien auf der Basis rheumatischer Erkrankungen, besonders bei jungen Patienten, Vorhofflimmern und absolute Arrhythmien sowie Zustände nach abgelaufenem Myocardinfarkt eine wichtige Rolle. In seltenen Fällen kann die Embolie auch von thrombenbelegten, atheromatösen Veränderungen der Aorta ausgehen.

b) Akute Thrombose

Die akute Thrombose wird in 38 % als Ursache für den plötzlichen Arteria mesenterica superior-Verschuß angegeben (LAUFMANN et al., 1964). Sie entwickelt sich auf dem Boden einer bestehenden Gefäßwandschädigung, wobei es sich in 90 % um arteriosklerotische Veränderungen handelt. In seltenen Fällen können auch entzündliche Gefäßveränderungen, wie Endangitis obliterans oder Panarteriitis nodosa (COHEN et al., 1936; GARVIN, 1947; CAMPBELL et al., 1949), Ursache für eine akute Thrombose der Darmgefäße sein.

c) Funktioneller Darminfarkt - acute nonorganic infarction

Während das Bild des Mesenterialinfarktes aufgrund von Embolie oder arterieller Thrombose seit langem bekannt ist, sind in den letzten Jahren zahlreiche Veröffentlichungen erschienen, in denen partielle oder totale Darminfarzierungen ohne organischen Gefäßverschluß beschrieben wurden (GOODING et al., 1962; HAMILTON et al., 1955; HARDY et al., 1961; MESSMER et al., 1966; FUNOVICZ et al., 1972). In den meisten Fällen besteht ein -low output- des linken Herzens aufgrund einer Tachyarrhythmie, Myocardinsuffizienz oder einer Aorteninsuffizienz (GLOTZER et al., 1959; HOFFMANN et al., 1960; BINSWANGER et al., 1964). Daß es bei einer Verminderung des Herzminutenvolumens zu einer Abnahme der Durchblutung im Arteria mesenterica superior-Bereich um 34 % kommt, zeigten FUNOVICZ und WOLNER 1971, nachdem sie im Tierexperiment durch Coronarligatur eine Linksherzschädigung erzeugt hatten. CORDAY et al. (1962) wiesen nach, daß bei Herzrhythmusstörungen der Blutfluß in der oberen Mesenterialarterie abnahm. In direkten Messungen fanden die Autoren eine Minderdurchblutung von 34 % bei Vorhofflimmern und eine von 86 % bei ventrikulärer Tachyarrhythmie. Die Durchblutung des Darmes wird weiterhin verschlechtert durch die gleichzeitige Erhöhung des vaskulären Widerstandes im Splanchnikusgebiet, der als Schutzreflex zur Aufrechterhaltung der Durchblutung vitaler Zentren angesehen wird.

1.3.2. Pathologische Veränderungen des Darmes nach Verschluß der Arteria mesenterica superior:

Die Durchblutungsstörung des Darmes äußert sich gleichgültig, ob sie durch Veränderungen im Bereich der arteriellen oder venösen Strombahn hervorgerufen wird, unter dem gleichen morphologischen Bild, das als haemorrhagischer Infarkt bezeichnet wird (DAVID und UERLINGS, 1967). Diese haemorrhagische Infarzierung des Darmes wird auch dann beobachtet, wenn

es nur zu einem arteriellen Verschuß der Darmgefäße kommt, da sich rückläufig die Kapillaren und kleinen Venen der Darmwand aus dem Pfortadersystem hochgradig mit Blut auffüllen (LITTEN, 1875; BÜCHNER, 1959). Sobald der Darm von der Blutzirkulation ausgeschlossen ist, kommt es zu einer erhöhten Kontraktilität des Darmes mit primärem blassem Aussehen der Oberfläche (LAUFMANN et al., 1964). Die Zunahme der Kontraktilität sieht KHANNA (1959) in einem Anstieg des Serotonins, das in einem zeitlichen Zusammenhang zum Verschuß der Arteria mesenterica superior steht. Histologisch findet sich nach einer 8- bis 15-minütigen Darmischämie eine zunehmende Nekrose der Zotten (LEDERER und SAUER, 1969). Nach ca. 30 Minuten sind die Kapillaren der Darmzotten rupturiert, und Blutbestandteile können in das interstitielle Gewebe austreten. Dies ist auch der Zeitpunkt, bei dem der Darm eine dunkelrote bis schwärzliche Farbe (DUNTHY et al., 1934), bedingt durch einen zunehmenden Reflux aus dem venösen Gefäßabschnitt, annimmt. Bei Fortbestehen der Ischämie entwickelt sich das volle Bild der haemorrhagischen Darminfarzierung. Der Darm erscheint schwarz verfärbt und aufgrund des Tonusverlustes schlaff mit stark erweitertem Lumen, in dem sich eine dunkle teerartige Flüssigkeit befindet. Die Mesenterialvenen sind gewunden und gestaut, was wieder für den vorher beschriebenen Reflux spricht. Bei der histologischen Untersuchung erkennt man Nekrosen der Mukosa und Submukosa. Nach 30-minütigem Arteria mesenterica superior-Verschuß bei Ratten fanden DAVID und UERLINGS (1967) eine Reversibilität der morphologischen Veränderungen nach 24 Stunden, ROBINSON et al. (1966) nach 48 Stunden und CAMERON et al. (1959) bei der gleichen Spezies nach 2 - 3 Tagen, wobei hier ein einstündiger arterieller Verschuß vorlag. Die letztgenannten Autoren weisen aber darauf hin, daß die Reversibilität der pathologisch-anatomischen Veränderungen nicht identisch ist mit der Wiederherstellung einer normalen Darmfunktion. Ihre Versuchstiere litten noch einige Wochen

an einem Malabsorptionssyndrom.

Beim akuten Verschluß der oberen Mesenterialvene kommt es zu einer ausgeprägten Stauung des Dünndarmes mit dilatierten und gestauten Venen sowie petechialen Blutungen im Bereich des Mesenteriums. Die mikroskopischen Veränderungen entsprechen denen des arteriellen Verschlusses (KHANNA, 1959).

1.3.3. Symptome des akuten Verschlusses der Arteria mesenterica superior:

Der Mesenterialinfarkt soll nach CARUCCI (1953) das männliche Geschlecht dreimal häufiger befallen als das weibliche. Die überwiegende Anzahl der Autoren jedoch kann keinen Unterschied in der Geschlechtsverteilung feststellen (WILSON et al., 1956; FICARRA, 1944; HUBER, 1969). Am häufigsten erkranken Patienten am Mesenterialinfarkt im mittleren und höheren Lebensalter. So waren von 60 Patienten aus dem Kollektiv von HUBER (1969) 77 % zwischen 50 und 80 Jahre alt. Bei den 653 von MARSTON (1972) untersuchten Patienten befanden sich 80 % in diesem Lebensabschnitt. Mesenterialinfarkte bei Kindern sind äußerst selten (CARUCCI, 1953; DE MUTH, 1962). Das Vorwiegen der Erkrankung im hohen Lebensalter ist wahrscheinlich auch ein Grund mit dafür, daß die Letalität des Mesenterialinfarktes immer noch 80 - 90 % beträgt (SENN, 1969; SENN et al., 1961; WILSON et al., 1956; FICARRA, 1944; HUBER, 1969; SCHELLERER et al., 1971; SCHENNACH et al., 1972; OLSON, 1960; OTTINGER et al., 1967; GIESSLER et al., 1973; EMMERMANN, 1966; van ZYL et al., 1966; MARSTON, 1972), da in diesem Lebensabschnitt gehäuft Begleiterkrankungen auftreten, die die Widerstandskraft des Patienten deutlich reduzieren. Als Folge des akuten Gefäßverschlusses kommt es zu einer Ischämie und Nekrose des Darmes, deren Ausdehnung vom Sitz der

Blockade abhängig ist. Sie wird dadurch begünstigt, daß 1. kein sofort verfügbarer suffizienter Kollateralkreislauf besteht, da es sich bei den Visceralarterien um funktionelle Endarterien (COHNHEIM, 1872) handelt und daß 2. die Ischämietoleranz des Magen-Darm-Traktes nur 2- 3 Stunden beträgt (WENZ, 1972).

Das klinische Bild des akuten Verschlusses der Arteria mesenterica superior - ausgelöst durch Embolie, arterielle Thrombose oder durch Spasmen - ist praktisch identisch. Der Verlauf der klinischen Symptomatik läßt sich in drei Stadien einteilen (SENN, 1969; GUMRICH, 1964): Initialstadium mit einer Dauer von 1 - 2 Stunden, das Intervallstadium mit einer Dauer von ca. 2 - 12 Stunden und das Endstadium.

Das Initialstadium ist von einer Trias gekennzeichnet, deren Auftreten bei einem arrhythmischen Patienten bereits mit hoher Wahrscheinlichkeit die Diagnose "Mesenterialinfarkt" stellen läßt.

a) Der plötzlich einsetzende heftige Abdominalschmerz, der als erstes Symptom auftritt (JENSON et al., 1956; MAVOR, 1961), wird als brennend oder messerstichartig beschrieben. Eine Lokalisation im Bereich des Abdomens ist in den meisten Fällen primär nicht möglich. Er kann sowohl im Unter- als auch im Oberbauch auftreten und so zu differentialdiagnostischen Schwierigkeiten führen. Seine Intensität ist meist so stark, daß er "den ruhenden Patienten aufspringen läßt" (MILLER, 1958) und "den Tätigen ganz plötzlich zum Einhalten zwingt" (KLASS, 1951/1953).

b) Zu dem im Vordergrund stehenden Abdominalschmerz tritt eine rasch einsetzende Blässe, Übelkeit sowie Schweißausbruch, die sich innerhalb kurzer Zeit zu einem Schockzustand entwickeln. Oft tritt noch eine motorische Unruhe auf (van WEEL, 1956).

c) Als Ausdruck des anoxischen Darmkrampfes können ein- oder mehrmaliger unwillkürlicher Stuhlabgang mit oder ohne Blutbeimengungen auftreten. In diesem Stadium fällt bei der klinischen Untersuchung die geringe Druckschmerzhaftigkeit des Abdomens auf, die im Gegensatz zu dem heftigen Spontanschmerz steht. Auskultatorisch finden sich normale Darmgeräusche; es kann im Gegenteil - bedingt durch hypoxische Kontraktionen - zu einer Hyperperistaltik kommen (WILSON et al., 1956). Röntgenologisch findet sich bei der Abdomenleeraufnahme häufig eine Gasarmut des Darmes, was von SENN (1969) als "Milchglaseffekt" beschrieben wurde. Laborchemisch finden sich in diesem ersten Stadium keine wesentlichen Veränderungen.

Das Intervallstadium wird auch als das des "faulen Friedens" bezeichnet. Der Spontanschmerz läßt während dieser Zeit etwas nach, entwickelt sich aber zu einem Dauerschmerz. Das Abdomen ist meist druckdolent, aber weich und ohne Abwehrspannung. Der Allgemeinzustand des Patienten verschlechtert sich immer mehr. Der Schockzustand mit dem graufahlen Aussehen nimmt deutlich zu. Die Darmgeräusche werden geringer und hören am Ende dieses Stadiums ganz auf. Dagegen beginnen jetzt die Leukozytenzahlen anzusteigen und erreichen Werte von 15 bis 25 000/mm³. Der Milchglaseffekt der Abdomenleeraufnahme ändert sich am Ende des Stadiums insofern, als Zeichen eines paralytischen Ileus mit geblähten Darmschlingen auftreten.

Das Endstadium ist durch einen paralytischen Ileus mit Durchwanderungsperitonitis gekennzeichnet. Die Darmgeräusche sind vollkommen verschwunden. Das Abdomen erscheint jetzt gebläht; es ist infolge der Durchwanderungsperitonitis in seiner gesamten Ausdehnung druckempfindlich und weist eine zunehmende Abwehrspannung auf. Der Schockzustand des Patienten wird noch stärker, wobei es jetzt auch zu einem Temperaturanstieg kommt (HUBER, 1969). In diesem fortgeschrittenen Zustand

kommt es zu einer Hämokonzentration mit Anstieg des Hämatokrits (MARSTON, 1972; GIESSLER et al., 1973; GRUBER, 1967) durch den Verlust von Plasma in das Interstitium und in das Darmlumen. Paralytischer Ileus und Peritonitis führen zu Hochstand und reflektorischer Ruhigstellung des Zwerchfells. Die Folge davon ist eine Tachypnoe mit respiratorischer Insuffizienz. Der letale Ausgang, bedingt durch die allgemeine Intoxikation, ist praktisch nicht mehr aufzuhalten.

1.3.4. Differentialdiagnose des akuten Mesenterialinfarktes:

Die besondere Schwierigkeit der Diagnosestellung beim akuten Mesenterialinfarkt liegt einerseits darin, daß weder das klinische Bild noch Laborwerte und Röntgenbefunde typisch sind (HUBER, 1969), andererseits aber die Frühdiagnose entscheidend für die Rettung des Patienten ist. Da in der Frühphase objektive klinische Befunde fehlen, kommt der gezielten Anamnese im Hinblick auf kardiovaskuläre Erkrankungen eine besondere Bedeutung zu. Die Frage nach früheren peripheren Embolien, nach rheumatischen Erkrankungen des Herzens, nach Herzklappenfehlern, nach durchgemachten Myocardinfarkten sowie die Feststellung von Rhythmusstörungen sind von eminenter Wichtigkeit. Nach VOLLMAR (1968) ist jedes akute Abdomen bei einem herzkranken Patienten auf einen Mesenterialinfarkt dringend verdächtig. Es ist deshalb absolut notwendig, bei jedem Patienten mit unklarem Abdomen eine genaue Herzanamnese zu erheben und das Herz sorgfältig zu auskultieren. Die Diskrepanz zwischen den vom Patienten geklagten heftigen Beschwerden unklarer Lokalisation und dem anfänglich geringen Lokalbefund des Abdomens sind für einen Mesenterialarterienverschluß typisch. Häufig führt die im Initialstadium noch vor-

handene und zeitweise sogar verstärkte Peristaltik zu Fehlschlüssen. Denkt man aber an ein ischämisches Geschehen des Darmes und auskultiert gleichzeitig eine lebhaft Peristaltik, so dient dies zur Feststellung der Diagnose einer beginnenden Darmgangrän.

Blutchemische und Serumenzymbestimmungen haben bisher für den Mesenterialinfarkt noch keine pathognomonischen Veränderungen ergeben. Der von MAVOR 1961 festgestellte Anstieg der GOT konnte bisher noch nicht bestätigt werden. Ebenso fand sich keine signifikante Amylasevermehrung im Serum. Im Tierexperiment fanden RUSH et al. (1972) dagegen bei intestinaler Ischämie in der Peritonealflüssigkeit eine Erhöhung der LDH von 18,2 auf 228 U/ml sowie der Aldolase von 2,0 auf 16,3 U/ml. Entsprechende Veränderungen im Serum wurden nicht gefunden. Eine Leukozytose wird als frühes und regelmäßiges Zeichen des Mesenterialinfarktes von den meisten Autoren angegeben. In 90 % der Fälle fand HUBER (1969) eine Leukozytose von 10 000 und in 50 % von mehr als 15 000/mm³. JENSON und SMITH (1956) fanden bei ihren Patienten in 89 % der Fälle eine Leukozytose von über 13 000/mm³. Aufgrund der Ischämie des Darmes und der sich daran anschließenden anaeroben Stoffwechsellaage fanden BROOKS und CAREY (1973) sowohl bei Patienten mit Arteria mesenterica superior-Verschluß als auch im Tierversuch eine metabolische Acidose mit einem pH von 7,27 und einem Base Excess von -15. Diese Werte unterscheiden sich deutlich von denen anderer unklarer akuter Abdominalbefunde. Da diese Veränderungen schon kurz nach dem Krankheitsbeginn und vor dem Auftreten des Schockzustandes nachweisbar sind, glauben die Autoren, mit der Blutgasanalyse ein frühes diagnostisches Kriterium zur Erkennung des Mesenterialinfarktes in der Hand zu haben.

Da auch das Röntgenbild, die Abdomenleeraufnahme, nicht sicher auf das Vorliegen eines Mesenterialinfarktes hinweist, gibt uns allein die Aortographie bzw. die selektive Katheter-Angiographie der Arteria mesenterica superior Aufschluß über ein Strombahnhindernis. Ist eine angiographische Abklärung des akuten Abdomens nicht möglich, so soll mit der explorativen Laparotomie nicht gezögert werden. Die hohe Letalität des Darminfarktes von 90 % rechtfertigt die unverzügliche Laparotomie schon bei der Verdachtsdiagnose eines Mesenterialinfarktes (GIESSLER et al., 1973).

Differentialdiagnostisch sind gegenüber dem akuten Mesenterialinfarkt der Strangulationsileus, der ebenfalls mit einer Darmischämie und im Vordergrund stehenden Abdominalschmerzen bei geringem Lokalbefund einhergehen kann, der Myocardinfarkt, die akute Pankreatitis und das perforierte Magenduodenalgeschwür abzugrenzen. Die letzteren Erkrankungen lassen sich jedoch laborchemisch oder röntgenologisch von dem Mesenterialarterienverschluß unterscheiden.

1.4. Der chronische Verschluß der Eingeweidearterien:

1.4.1. Ursachen für einen chronischen Verschluß der Eingeweidearterien:

Chronische Mangeldurchblutungen der drei Eingeweidearterien lassen sich auf folgende Ursachen zurückführen (HEBERER et al., 1970, 1972).

- a) Primäre obliterative Veränderungen der Mesenterialarterie:
Hierbei bildet die Arteriosklerose mit 90 % die häufigste Ursache vor den entzündlichen Veränderungen. Endangitis obliterans und Periarteriitis nodosa, die nur periphere Gefäßanteile befallen, sind mit 10 % beteiligt.

b) Sekundäre Obliterationen von Mesenterialarterien:

Hierzu zählen nach HEBERER et al. (1969) thrombosierte Aortenaneurysmen sowie die intraoperative Ligatur einer Darmarterie.

c) Externe Kompression der Mesenterialarterie:

Dieses Krankheitsbild wird vorwiegend durch Tumorexpansion (WEISLEDER et al., 1966) sowie durch fibroplastische Prozesse im Bereich des Plexus coeliacus (HARJOLA et al., 1968) hervorgerufen.

d) Aortale Hindernisse am Ursprung der Mesenterialarterien:

Zu diesem Formenkreis werden die ascendierende Thrombose, die kongenitale Dysplasie sowie das Aneurysma dissecans gerechnet.

e) Hämodynamische Strömungshindernisse:

Neben der arteriovenösen Fistel (COERTTLER et al., 1969) zählen hierzu das "mesenteric-steal-Syndrom (VOLLMAR et al., 1964)", das über einen mesenterico-iliacalen Kollateralkreislauf bei muskulärer Belastung der unteren Extremität zu einer relativen Darmischämie führen kann. Dieses Syndrom tritt aber nur bei gleichzeitigem Verschuß der Beckenarterien auf.

Die drei Visceralarterien (Arteria coeliaca, Arteria mesenterica superior und Arteria mesenterica inferior) sind in drei Etagen angeordnet und stehen durch präformierte Kollateralen (s. Kap. 1.2.) miteinander in Verbindung. Die Anastomosen sind normalerweise sehr kleinkalibrig. Unter bestimmten pathologischen Bedingungen können aus ihnen große Kollateralen mit erstaunlicher Leistungsfähigkeit (WENZ, 1972) werden. Nur durch diese kompensatorische Potenz der Kollateralen läßt sich die Diskrepanz zwischen gestörter Durchblutung und dem vielfach fehlenden klinischen Befund erklären (KRIESMANN, 1967).

1.4.2. Symptome des chronischen Verschlusses der Eingeweidearterien:

Beim chronischen Verschluß von Eingeweidearterien kann bei Ausbildung von funktionsfähigen Kollateralen eine Symptomatik vollständig fehlen. Dies ist jedoch von der Zeitspanne abhängig, in der es zu einem Verschluß einerseits und der Ausbildung von Kollateralen andererseits kommt. Nach VOLLMAR (1968) nimmt die Funktionstüchtigkeit der Kollateralen von caudal nach cranial ab. Entwickeln sich die Verschlußprozesse sehr langsam, so können Verschlüsse von 2 oder sogar 3 Eingeweidearterien (CEN et al., 1972) toleriert werden. Ähnlich wie im Bereich der unteren Extremitäten nach längeren Gehstrecken, kommt es als Ausdruck einer Belastungsinsuffizienz etwa 15 Minuten nach der Mahlzeit zu krampfartigen Schmerzen im Ober- und Mittelbauch. Diese Beschwerden können 1 - 3 Stunden andauern. Ihre Intensität ist von der Größe der Mahlzeit abhängig, so daß die Patienten, um die Schmerzen zu vermeiden, häufig kleine Mahlzeiten einnehmen. Sofortiges Erbrechen nach der Nahrungsaufnahme bringt Erleichterung. Die Furcht vor den Schmerzen führt so zu einer kontinuierlichen Gewichtsabnahme. Zu einem späteren Zeitpunkt kommt es dann in 15 - 20 % der Fälle zur intestinalen Malabsorption, die sich durch Resorptionsstörungen und regelrechte Fettstühle, wie bei einer Pankreasinsuffizienz, äußert (TREDE und VOLLMAR, 1969). Ein häufiges Symptom ist das Stenosegeräusch der Mesenterialgefäße im Epigastrium, das links der Mittellinie auskultiert werden kann.

1.4.3. Diagnose und Differentialdiagnose der chronischen Mesenterialarterienverschlüsse:

Wie bei der Diagnose des akuten Arteria mesenterica superior-Verschlusses ist auch hier die genaue Anamnese die wichtigste Maßnahme. Die Schilderung von postprandialen Schmerzen mit zunehmender Gewichtsabnahme müssen an einen

Arteria mesenterica superior-Verschluß denken lassen. Weitere Hinweise geben das fortgeschrittene Lebensalter, sowie arteriosklerotische Veränderungen anderer Gefäßgebiete. Neben der Anamnese, der Stuhluntersuchung, wie Probe auf okkultes Blut und Prüfung auf Nahrungsmittel- ausnutzung, kommt der Angiographie als wichtigste diagnostische Maßnahme größte Bedeutung zu. Sie wird entweder zur Übersicht als Aortographie oder als selektive Arteriographie durchgeführt (WENZ, 1972). Differentialdiagnostisch müssen alle Erkrankungen ausgeschlossen werden, die mit abdominalen Schmerzen, Gewichtsverlust sowie gestörter Peristaltik einhergehen. Hierzu gehören besonders die Magenduodenalulcera, die chronische Pankreatitis, Pankreastumoren, die Colitis ulcerosa, der Morbus Crohn, die chronische Appendicitis sowie Gallen- und Nierensteine.

1.5. Verschluß der Vena mesenterica superior:

Im Bereich des Splanchnicusgebietes kann es nicht nur zum arteriellen Verschluß, sondern auch zu Durchblutungsstörungen der Vena mesenterica superior kommen, auf die hier kurz eingegangen werden soll. Der akute und chronische Verschluß der Vena mesenterica superior soll symptomlos verlaufen und keine Veränderungen am Darm verursachen (BERRY und BOUGAS, 1950). Eine völlig entgegengesetzte Meinung vertritt KHANNA (1959) aufgrund seiner Versuche an Ratten. Beim akuten Verschluß der Vena mesenterica superior fand er die gleiche Symptomatik und das gleiche pathologische Korrelat wie beim arteriellen Verschluß. Während der Verschluß von 1 - 3 Bogenvenen zu keinen Veränderungen führte, kam es beim Verschluß von 4 Venen zum Bild des haemorrhagischen Darminfarktes. Als Ursache für derartige Verschlüsse werden hauptsächlich intraoperative Manipulationen verantwortlich gemacht (DE MUTH et al., 1959; BLAKEMORE, 1949; LAUFMANN et al., 1942; MOORE, 1941; WHITTAKER et al., 1938). Die Polyzythaemia vera (BURRIS et al., 1953) sowie Zustände nach Milzexstirpationen (DE MUTH et al., 1959) werden als weitere Ursachen für einen Verschluß der Mesenterialvene genannt.

Verschlüsse der kleinen Mesenterialvenen werden nicht durch Thrombosen, sondern durch mechanische Behinderungen hervorgerufen.

2. Pathophysiologie der intestinalen Ischämie:

2.1. Folgen der Durchblutungsänderung im Splanchnicusgebiet:

Ein Überblick über die Regionaldurchblutung verschiedener Organe zeigt, daß das Splanchnicusgebiet mit einem Anteil von 28 % des Herzminutenvolumens an der Spitze liegt (GREEN und KEPCHAR, 1959). Ebenso auffällig wie diese hohe Durchblutungsrate ist die starke adrenerge Innervation dieses Gebietes, wobei alpha-adrenerge Rezeptoren, deren Peizung Vasokonstriktion bewirkt, weitaus überwiegen. Diese beiden physiologischen Besonderheiten sowie der hohe Sauerstoffbedarf des Darmepithels begründen die große Empfindlichkeit des Darmes gegenüber Minderdurchblutung, die verschiedenste Ursache haben kann. Das gemeinsame morphologische Substrat einer länger anhaltenden Darmischämie ist die haemorrhagische Nekrose, die bei verschiedenen Schockformen, wie z. B. beim Endotoxinschock und beim haemorrhagischen Schock oder beim Verschuß der Arteria mesenterica superior beobachtet werden können.

Jede Reduzierung des Herzminutenvolumens, wie es als Folge von Herzerkrankungen (z. B. Vorhofflimmern oder Zuständen nach Myocardinfarkt) oder Schockzuständen vorkommt, löst eine sympathikoadrenerge Reaktion (CANNON, 1923) mit einer Verminderung der Darmdurchblutung aus. Um die Durchblutung lebenswichtiger Organe zu gewährleisten, besteht somit bei hypovolämischen Zuständen die Gefahr, daß der Darm eine zusätzliche Minderdurchblutung erfährt und somit in eine Hypoxie gerät.

Die Hypoxie führt zu einer Anreicherung von sauren Stoffwechselprodukten in der Darmwand. Die dabei entstehende Acidose bewirkt eine Änderung der Reaktivität der Gefäßmuskulatur. Diese Reaktionsänderung spielt sich an den prae- und postkapillären Sphinkteren ab und wird als "schockspezifische Vasomotion" bezeichnet (MESSMER, 1967). Nach der neural bedingten anfänglichen allgemeinen Gefäßkonstriktion kommt es zu einer Dilatation der praekapillären Sphinkteren

bei anhaltender Konstriktion der postkapillären Venensphinkter. Während der arterielle Zustrom dadurch begünstigt wird, bleibt der venöse Abstrom behindert. Daraus resultiert ein Blutstau im Kapillargebiet mit Erhöhung des Filtrationsdruckes, der mitverantwortlich ist für den Austritt von Plasma aus den Gefäßen in das Interstitium. Der Anstieg des interstitiellen Druckes behindert seinerseits wiederum den venösen Abstrom. Es kommt zu einem erhöhten Strömungswiderstand mit Blutaufstau und Anstieg des Darmgewichtes und schließlich zur blutigserösen Exsudation in das Darmlumen. Dieses Bild wird als "splanchnic pooling" (MESSMER, 1967) bezeichnet.

An der Darmzelle selbst verursacht die Hypoxie, da ein Großteil des benötigten Sauerstoffs für die Stabilisierung der Lysosomenmembran verbraucht wird (TRIER, 1965), einen Ausstrom von lysosomalen Substanzen in das Zytoplasma und schließlich über den Extrazellulärraum in den Kreislauf.

Die Bedeutung der freiwerdenden Substanzen ist daran zu erkennen, daß beim zeitlich begrenzten Verschuß der Arteria mesenterica superior erst nach Freigabe der Blutzirkulation und der damit erfolgenden Einschwemmung der Kreislaufzusammenbruch rasch eintritt und daß Tiere mit belassener arterieller Okklusion signifikant länger überleben (GRUBER, 1967; RICHTER et al., 1973).

Das letztgenannte Beispiel der Ausschwemmung von lysosomalen Substanzen in den Kreislauf zeigt, in welchem Umfange eine Darmhypoxie den gesamten Organismus schädigen kann.

2.2. Ursachen der gestörten Körperfunktionen bei Darmischämie:

Bei der Darmischämie werden als Ursachen des schweren Krankheitsbildes und des meist tödlichen Ausganges vor allem drei Phänomene betrachtet: 1. Der Anstieg des Kaliums im Blut, 2. die Wirkung toxischer Substanzen, darunter Endotoxin und 3. das vermehrte Auftreten von vasoaktiven Substanzen.

2.2.1. Die Bedeutung von Veränderungen des Serum-Kaliums beim Arteria mesenterica superior-Verschluß:

Von verschiedenen Autoren (BERGAN et al., 1964; BERGAN et al., 1969; MAVOR et al., 1963) wurde die Beeinträchtigung der Herzleistung mit Bradycardie und Hypotension, wie sie insbesondere in der Revaskularisationsphase nach Verschluß der Arteria mesenterica superior beobachtet wurde, auf einen Anstieg der Kaliumkonzentration im Blut zurückgeführt. Aus den hypoxisch geschädigten Darmzellen gelangen große Mengen des Elektrolytes in den Kreislauf. Nach einem 90-minütigen Arteria mesenterica superior-Verschluß beim Hund stieg in der Revaskularisationsphase der Kaliumgehalt des Pfortaderblutes um mehr als das Doppelte an (BERGAN et al., 1964), ein Effekt, der auch im großen Kreislauf beobachtet wurde. Eine Erhöhung des Kaliumspiegels nach Darmischämie läßt sich zwar regelmäßig nachweisen, doch werden nur selten Konzentrationen erreicht, die mit einiger Sicherheit tödlich wirken.

2.2.2. Die Bedeutung der Herzfunktionsstörung beim Arteria mesenterica superior-Verschluß:

Der Anstieg des Serum-Kaliums führt zwar zur Herzschädigung, hauptsächlich verantwortlich dafür scheinen jedoch Substanzen zu sein, die bislang noch nicht identifiziert wurden, und die daher aufgrund ihrer Wirksamkeit als "myocardial depressing factor" bezeichnet wurden (LEFER et al., 1967; LEFER und MARTIN, 1970). Auch die Beobachtung von WILLIAMS et al. (1969) dürfte diesen Faktor beschreiben, der nach Verschluß der Arteria mesenterica superior bei Hunden eine Abnahme des Herzminutenvolumens verursachte, die in der Revaskularisationsphase noch ausgeprägter wurde. Die Abnahme der Herzkraft wurde auf eine subendocardiale Schädigung zurückgeführt.

2.2.3. Die Bedeutung des Auftretens weiterer toxischer Substanzen beim Arteria mesenterica superior-Verschluß:

Die während des Verschlusses der Arteria mesenterica superior freigewordenen toxischen Substanzen stören nicht nur die Funktion einzelner Organe wie die des Herzens, sondern beeinträchtigen den Organismus allgemein. So entstehen im ischämischen Darm bei Ratten und Hunden Stoffe, die die Entgiftungsfunktion des retikuloendothelialen Systems aufheben und die daher als "RES-Depressor-Substanzen" bezeichnet werden (BLATTBERG und LEVY, 1962 a, b, c, 1963, 1966). Die Bedeutung der Entgiftungsfunktion des retikuloendothelialen Systems beim Verschluß der Arteria mesenterica superior wird dadurch unterstrichen, daß bei Kaninchen die Todesrate um 100 % anstieg, wenn vor der Injektion von Lymphe des ischämischen Darmes das retikuloendotheliale System der Empfängertiere mit Thorotrast ausgeschaltet worden war (TICE und DUMONT, 1964).

Die Schädigung des Organismus durch Arteria mesenterica superior-Verschluß und Revaskularisation besteht hauptsächlich jedoch in der hypotensiven Wirkung auf den Kreislauf. Von der Vielzahl von vasoaktiven Substanzen (GRUBER, 1967), die während des Arteria mesenterica superior-Verschlusses auf den Kreislauf wirken können, ist zwar jeweils deren einzelne Wirksamkeit bekannt, selten jedoch ihr Anteil an der Entstehung des Kreislaufzusammenbruches. Unter den Substanzen mit vasoaktiver Wirkung, deren Auftreten nach Darmischämie beobachtet wurde, finden sich verschiedene Stoffe, wie Ferritin (BAEZ et al., 1961), Trypsin und Chymotrypsin (BOUNOUS et al., 1963) sowie eine Vasodepressorsubstanz (HERSHEY und ALTURA, 1966; SELKURT, 1958).

Gründlich untersucht und in ihrer Bedeutung für den Kreislaufzusammenbruch nach Arteria mesenterica superior-Verschluß immer wieder erwähnt wurden vasoaktive Polypeptide, Endotoxin und vasoaktiv wirkende biogene Amine.

2.2.4. Die Bedeutung von Polypeptiden beim Arteria mesenterica superior-Verschluß:

KOBOLD und THAL (1963) wiesen nach Ischämie des Darmes beim Hund im Pfortaderblut ein vasodilatatorisch wirkendes Polypeptid nach, das sie zu den Plasmakininen zählten. Infolge ihres direkten Angriffspunktes an der glatten Muskelzelle führt eine vermehrte Plasmakininfreisetzung zu einer Dilatation der peripheren Gefäße und damit zu einem Blutdruckabfall. Es besteht ein Synergismus mit dem Serotonin, der zur Störung der Mikrozirkulation führt (BLÜMEL, 1967). An der glatten Muskelzelle des Darmes verursacht Bradykinin, das zu den Plasmakininen zählt, eine Erhöhung der Darmmotilität (FASTH und HULTEN, 1973 a und b).

2.2.5. Die Bedeutung von Endotoxin beim Arteria mesenterica superior-Verschluß:

Da der Darmtrakt außerordentlich dicht mit Bakterien besiedelt ist, lag es nahe, das schwere Krankheitsbild nach dem Verschluß der Arteria mesenterica superior auf eine Bakteriaemie oder bakteriell bedingte Endotoxinaemie zurückzuführen. Hinzu kommt, daß im ischämisch geschädigten Darm das Bakterienwachstum um ein Vielfaches vermehrt ist (YALE, 1969). Schon nach einer kurzen Ischämiezeit konnte ein Übertritt von Bakterien aus dem Darm in den Kreislauf nachgewiesen werden.

FINE (1955, 1958) fand einen Anstieg von Endotoxin nach Verschluß der Arteria mesenterica superior im Blut und betrachtete dies als entscheidende Ursache für die Entstehung des Schockzustandes nach Darmischämie (KANGWALKLAI et al., 1973; MILLIKEN et al., 1965). Diese Auffassung wird durch eine große Zahl von Arbeiten unterstützt, die zeigten, daß sich durch Endotoxininjektion tatsächlich ein Schock auslösen läßt (MESSMER, 1968; SWAN et al., 1971; HINSHAW et al., 1958; VICK et al., 1971; HINSHAW, 1961; LILLIHEI und MAC LEAN, 1958). Der Nachweis, daß das nach Verschluß der Arteria mesenterica superior im Kreislauf auftretende Endo-

toxin bakteriellen Ursprungs ist, wurde dadurch erbracht, daß eine Behandlung des Darmes mit Antibiotica das Auftreten von Endotoxin im Blut nach Darmischämie verhinderte (TAMAKUMA et al., 1971) oder die Überlebenszeit wesentlich verlängerte (CARIDIS, 1972).

Nicht nur beim Arteria mesenterica superior-Schock werden Toxine aus dem Darm frei, auch beim haemorrhagischen Schock (POWERS und SCHLOERB, 1958; LILLIHEI, 1957; ALLGÖWER, 1965) und beim Endotoxinschock (LILLIHEI und MAC LEAN, 1958) wurde dies nachgewiesen. Es handelt sich hierbei jedoch nicht ausschließlich um bakterielles Endotoxin, sondern um Darmtoxine, deren Ursprung nicht näher untersucht wurde.

Auf die Notwendigkeit, je nach dem Entstehungsort, verschiedene Darmtoxine zu unterscheiden, wiesen BURRI et al. (1965 a und b) hin. Die Injektion von Darminhalt oder Darmwandhomogenaten von Kaninchen mit temporärem Arteria mesenterica superior-Verschluß führte bei Mäusen zum Tode. Eine Spülung des Lumens des ischämischen Kaninchendarmes mit Antibioticalösung verminderte nur die Toxizität des Darminhaltes, nicht jedoch die der Darmwand. Endotoxinresistente Mäuse überlebten ebenfalls nur die Injektion von Darminhalthomogenaten des ischämischen Kaninchendarmes. Im ischämischen Darm scheinen somit zwei toxische Substanzen zu entstehen, von denen diejenigen des Darmlumens wahrscheinlich mit dem bakteriellen Endotoxin identisch sind. Das Auftreten von toxischen Substanzen in der ischämischen Darmwand scheint dagegen eine spezifische, von bakteriellen Einflüssen unabhängige (ALLGÖWER et al., 1965) Eigenschaft dieses Organes zu sein.

Eine Bedeutung des bakteriellen Endotoxins auf den Ablauf der Prozesse beim Arteria mesenterica superior-Verschluß wird von einigen Autoren abgelehnt. ALTURA (1966) fand bei Ratten mit Arteria mesenterica superior-Verschluß keine gesteigerte Endotoxinempfindlichkeit, was auf eine fehlende Freisetzung von bakteriellem Endotoxin hinweist. In Schock-

modellen, die mit einer Minderdurchblutung des Darmes verbunden waren, konnten ZWEIFACH et al. (1958) keinen Unterschied in der Reaktion von keimfrei und nichtkeimfrei aufgezogenen Ratten feststellen; der Einfluß von Futtertoxinen wurde ebenfalls ausgeschlossen (CARTER und EINHERER, 1966).

Die Wirkung von Endotoxinen beim Arteria mesenterica superior-Verschluß wird meist mit der bakteriellen Darmbesiedlung und der anschließenden Durchwanderungsperitonitis mit septischem Schock in Zusammenhang gebracht. Da Endotoxin jedoch nicht direkt an der glatten Gefäßmuskulatur angreift, kann es an der hypotensiven Kreislaufreaktion nur über Mediatorsubstanzen beteiligt sein (MESSMER et al., 1968).

Tatsächlich besteht ein enger Zusammenhang zwischen Verabreichung von Endotoxin, Histaminanstieg im Plasma und Blutdruckabfall (VICK et al., 1971; PINSCHAW et al., 1960, 1961 a und b). Neben einer Freisetzung von Histamin spielt dabei möglicherweise eine vermehrte Neubildung des Amins eine Rolle, nachdem SCHAYER (1960) eine Zunahme der Histidindecaboxylase nach Endotoxininjektion beobachtete. Ein Zusammenwirken von Toxinen und vasoaktiven Aminen bei der Auslösung des Schocks nach Arteria mesenterica superior-Verschluß scheint daher denkbar.

2.2.6. Die Bedeutung von Serotonin und Histamin beim Arteria mesenterica superior-Verschluß:

Die beiden biogenen Amine Serotonin und Histamin erreichen bei den meisten Spezies unter allen Organen ihre höchste Konzentration im Gastrointestinaltrakt. Der Darm reagiert auf Alterationen höchst empfindlich mit einer Freisetzung dieser Amine, was für Serotonin nach geringer Druckbelastung der Mukosa von BÜLBRING und CREMA (1959) und für Histamin nach operativen Eingriffen in der Bauchhöhle von LORENZ et al. (1973, 1974) nachgewiesen wurde. Bei einem so schweren Eingriff in das Stoffwechselgeschehen des Darmes, wie ihn die Ischämie darstellt, waren daher die Veränderungen von Serotonin- und Histaminkonzentrationen das Ziel zahlreicher Untersuchungen.

Die pharmakologische Wirkung von Serotonin am Darm besteht in einer Beeinflussung der glatten Muskulatur. Es kommt zu einer Steigerung der Darmmotilität (BÜLBRING und CREMA, 1959; KHANNA, 1959; WISE, 1973), zur Konstriktion von großen Gefäßen (Arterien und Venen) im Splanchnicusgebiet und zu einer Dilatation von Arteriolen und Venolen (HADDY et al., zit. n. TEXTER et al., 1964).

Beim temporären Arteria mesenterica superior-Verschuß wurde ein Anstieg der Serotoninkonzentration im Pfortaderblut beim Kaninchen (JANOFF et al., 1961; MUSTALA et al., 1968) bei der Ratte (ALFTHAN et al., 1968), bei der Katze (FARA und HAGLUND, 1973) und beim Hund (KOBOLD und THAL, 1963; STRAUSS et al., 1973) nachgewiesen. Verantwortlich für den Anstieg der Serotoninkonzentration im Pfortaderblut beim Arteria mesenterica superior-Verschuß können verschiedene Stimuli sein, wie die Zunahme des Serotonin-gehaltes in dem von der Ischämie nicht betroffenen Duodenum (ALFTHAN et al., 1968), oder die vermehrte Bildung des Amins durch Darmbakterien (WARNER et al., 1966).

Nach den Befunden von STRAUSS (1973) erfolgte keine Zunahme der Serotoninkonzentration im Pfortaderblut bei Verschuß der Arteria mesenterica superior, wenn die Nervi vagi durchtrennt waren, so daß auch an eine reflektorische Serotonin-freisetzung gedacht werden muß.

Histamin, das andere biogene Amin, das bei pathophysiologischen Prozessen im Darm eine Rolle spielen könnte, wurde von BARGER und DALE (1910/11) erstmals in diesem Organ nachgewiesen, wo es vor allem in der Mukosa lokalisiert ist (DOUGLAS et al., 1951). Von den pharmakologischen Wirkungen des Histamins ist für das Geschehen während des Verschlusses der Arteria mesenterica superior vor allem die Steigerung der Darmmotilität (ARUNLAKSHANA et al., 1954), die Auslösung einer Hypotension (ROCHA e SILVA, 1966) und die Permeabilitäts-

steigerung, die auch im Bereich der Mesenterialgefäße nachgewiesen wurde (NORTHOVER und NORTHOVER, 1969), von Bedeutung. Eine Freisetzung von Histamin durch Arteria mesenterica superior-Verschluß machten KOBOLD und THAL (1963) wahrscheinlich, die einen Anstieg des Amins im Pfortaderblut zu erkennen glaubten. Im terminalen Ileum des Hundes stieg während der Ischämie der Histamingehalt um ca. das Doppelte an (RICHTER et al., 1973; KUSCHE et al., 1972). Ähnliches fand sich im Inhalt des ischämischen Darmteiles. In den nichtischämischen Abschnitten des Dünndarmes kam es dagegen zu einem signifikanten Abfall der Histaminkonzentration. Da gleichzeitig damit ein Anstieg der Aktivität des histaminabbauenden Enzyms Diaminoxidase festgestellt wurde, muß eine gegenseitige Beeinflussung dieser beiden Parameter in Betracht gezogen werden.

3. Die Bedeutung von Aminoxydasen bei der Inaktivierung von biogenen Aminen:

Die oxydative Desaminierung ist neben der Methylierung eines der Hauptstoffwechselwege, über die der Organismus biogene Amine inaktiviert. Der Anteil der jeweiligen Enzyme, Aminoxydasen oder Methyltransferasen am Umsatz von biogenen Aminen ist jedoch von Spezies zu Spezies verschieden (SCHAYER, 1959). Aminoxydasen bauen Amine unter Verbrauch von molekularem Sauerstoff ab, wobei aus dem Amin der entsprechende Aldehyd gebildet wird, die Aminogruppe wird in Form von Ammoniak abgespalten, der Sauerstoff wird zu Wasserstoffperoxyd reduziert. Dieser Reaktionsmechanismus ist zwei Gruppen von Enzymen gemeinsam, den Monaminoxydasen und den Diaminoxydasen, die im übrigen aufgrund ihrer Eigenschaften im allgemeinen gut zu unterscheiden sind. Da es jedoch Gruppen von Enzymen gibt, die aufgrund ihrer Eigenschaften zwischen typischer Monaminoxydase und Diaminoxydase eingeordnet werden müssen, ist es wichtig, die Unterscheidungsmerkmale beider Enzymgruppen genau zu definieren und zur Einordnung von Aminoxydasen anzuwenden.

3.1. Einteilung von Aminoxydasen:

1940 nahm ZELLER aufgrund der Substratspezifität der bis dahin bekannten Aminoxydasen eine erste Unterteilung der Enzyme in Monaminoxydasen und Diaminoxydasen vor. Dieses System geriet jedoch schon bald in Verwirrung, da einerseits einige Substrate, nämlich langkettige aliphatische Diamine, nur durch Monaminoxydasen umgesetzt wurden, andererseits Enzyme, die typische Substrate der Diaminoxydase, wie Histamin und Cadaverin, umsetzten, auch Monaminoxydasesubstrate, wie Mescaline, desaminierten. Aus diesem Grunde ging BLASCHKO 1959 daran, anstelle der Klassifizierung der Aminoxydasen nach Substraten, wie sie auch im Namen Monamin- und Diaminoxydase zum Ausdruck kommt, eine Einteilung der Enzyme aufgrund ihrer

Inhibitorspezifität vorzunehmen. Er unterschied dabei in der Hauptsache zwei Gruppen:

1. Aminoxydasen, die von Carbonyl-Beagentien nicht beeinflusst werden,
2. Aminoxydasen, die durch Carbonyl-Beagentien gehemmt werden.

Zur ersten Gruppe gehören 1. die klassische Monoaminoxydase, ein mitochondriales Enzym, das mit primären, sekundären und tertiären Aminen sowie mit langkettiger aliphatischen Diaminen reagiert. 2. Die Mäuseseber-Histaminase. Zur zweiten Gruppe gehören: 1. die klassische Histaminase, ein lösliches Enzym, das auch mitochondrial lokalisiert sein kann, 2. die Plasmaaminoxidasen als extrazelluläre Enzyme, wie Sperminoxydase und Benzylaminoxydase. 3. Die Aminoxydase der Rattenleber, auch Mescalinoxydase genannt, 4. die Pflanzenaminoxidasen z. B. aus Erbsenkeimlingen und 5. bakterielle Aminoxydasen.

3.2. Vorkommen, Charakterisierung und Bedeutung der Monoaminoxydase (MAO):

Den ersten Hinweis auf das Vorhandensein einer Monoaminoxydase erbrachte HARR (1928), die im Organismus die oxydative Desaminierung von Tyramin nachwies.

Die Monoaminoxydase wurde in fast allen Organen des Menschen und der Säugetiere nachgewiesen. Der höchste Enzymgehalt findet sich in der Leber (BLASCHKO et al., 1937), in den Speicheldrüsen (BLASCHKO et al., 1950), in den Ganglien und in der Niere. Es folgen dann der Darm, Lunge, Uterus, Gehirn, Nebennierenmark und Milz (WERLE, 1964). Nach PLETSCHEFF et al. (1960) wurden im Herzen, Schilddrüse und im Pankreas nur geringe Mengen angetroffen. Innerhalb der Zelle ist die Monoaminoxydase in den Mitochondrien, gebunden an die Mitochondrienmembran, lokalisiert (BLASCHKO et al., 1937; RICHTER, 1937; KOHN, 1937) und daher als partikelgebundenes Enzym nur schwer löslich. Die Monoaminoxydase stellt kein einheitliches Enzym

dar, sondern besteht aus einer Gruppe von Isoenzymen, wobei z. B. in der Leber mehrere verschiedene Isoenzyme getrennt werden konnten (TIPTON, 1972). Als bevorzugte Substrate der Monoaminoxydase gelten Monoamine, wie Tyramin, Tryptamin, Serotonin und eine Reihe synthetischer Amine sowie einkettige Diamine. Eine sehr wichtige Eigenschaft, die die Monoaminoxydase von der Diaminoxydase unterscheidet, ist ihre Möglichkeit, sowohl mit primären als auch mit sekundären Aminen zu reagieren, sofern der Substituent eine Methylgruppe ist (KAPELLER-ADLER, 1970). Tertiäre Amine werden auch noch angegriffen, aber mit geringerer Geschwindigkeit abgebaut. Während mit zunehmender Methylenkettenlänge die Affinität zur Diaminoxydase abnimmt, wächst sie zur Monoaminoxydase (ZELLER et al., 1959).

Das pH-Optimum des Enzyms hängt von seiner Einheit und seiner Herkunft ab. Mit Tyramin als Substrat beträgt es für Meerschweinchenleber 7,3 (WERLE, 1964).

Zu den wichtigsten Unterscheidungsmöglichkeiten von Enzymgruppen gehört die Beeinflussung ihrer Aktivität durch spezifische Hemmstoffe. So kann die Hemmung der Monoaminoxydase durch Octanol zu ihrer Unterscheidung von Diaminoxidasen benutzt werden (PLASCHKO, 1952).

Am besten untersucht von allen Inhibitoren wurde die Gruppe der Hydrazinderivate, die kompetitive Hemmstoffe der Monoaminoxydase darstellen. $10^{-4}M$ -Iproniacid hemmt das Enzym zu ca. 100 % (ZELLER et al., 1955). Von den Hydrazinen ausgehend wurde eine Reihe von Psychopharmaka entwickelt, die sämtlich Monoaminoxydase-Inhibitoren sind. Daß möglicherweise auch andere Psychopharmaka über gleiche Mechanismen wirken, zeigt sich in ihrer Eigenschaft, die Monoaminoxydase zu hemmen, dies trifft z. B. für Chlorpromazin (PLETSCHER et al., 1960) und Isocarboxacid (RANDEL et al., 1959) zu.

Die Monoaminoxydase nimmt eine zentrale Stellung im Stoffwechsel biogener Amine ein. Als Beispiel sei nur ihre Bedeutung in der Inaktivierung von Adrenalin (AXFL-ROD, 1959) und seinen Derivaten angeführt, wo die Oxidation neben der O-Methylierung der wichtigste Weg der Inaktivierung ist. Auch in den Histaminstoffwechsel greift die Monoaminoxydase möglicherweise ein, da wahrscheinlich ringmethylierte Histaminderivate sicher jedoch seitenkettenmethylierte Histaminderivate Substrate des Enzyms sind.

3.3. Vorkommen, Charakterisierung und Bedeutung der Diaminoxydase (DAO):

Aufgrund der Fähigkeit von Lungengewebe, Histamin zu inaktivieren, beschrieb BEST (1929) ein Enzym, das Histaminase genannt wurde. ZELLER wies 1938 nach, daß das Enzym der Schweineniere neben Histamin auch aliphatische Diamine, wie Putrescin und Cadaverin sowie Agmatin, oxydativ desaminierte. Er nannte das Enzym deshalb Diaminoxydase. Histamin kann bei dieser Betrachtungsweise als ringförmiges Diamin aufgefaßt werden. In der Nomenklatur wird das Enzym als Diamine: oxygen oxidoreductase (deaminating) EC1.4.3.6. eingereiht (Report of the commission on enzymes of the IUP). Die Frage, ob Diaminoxydase und Histaminase identische Enzyme seien, war lange Zeit umstritten. KAPPELLER-ADLER (1956) glaubte an das Vorliegen verschiedener Aminoxydasen mit hoher Substratspezifität, z. B. Cadaverinase, Putrescinase und Histaminase. Andere Autoren (ZELLER, 1963) dagegen waren der Meinung, dies seien Eigenschaften ein- und desselben Enzyms. Eine spezifische Histaminase konnte bisher nicht nachgewiesen werden. Einig ist man sich vielmehr darin, daß Diaminoxydasen verschiedener Herkunft nicht identisch sind, sondern eine Gruppe von homologen Enzymen mit teilweiser sehr unterschiedlicher Substratspezifität

darstellen (LORENZ et al., 1969). Die synonyme Verwendung der Bezeichnungen Diaminoxydase und Histaminase hat sich weitgehend durchgesetzt.

Diaminoxidasen sind in der Natur weit verbreitet. Sie kommen bei Bakterien (WERLE, 1941), Pilzen (WERLE, 1941) und höheren Pflanzen, insbesondere bei Leguminosen (WERLE und PECHMANN, 1949) vor. Bei Säugetieren und Menschen werden unterschiedlich hohe Diaminoxydase-Konzentrationen gefunden (ZELLER, 1951). Besonders hohe Aktivitäten des Enzyms werden in Organen gefunden, die eine starke Blutversorgung haben, wie Niere (LINDELL, 1959; LINDAHL, 1957; WATON, 1956; BEST et al., 1930), Darmschleimhaut (WATON, 1956; KOBAYASHI et al., 1958, 1959), Leber (ZELLER et al., 1958; SHORE et al., 1960) und Lunge (ZELLER et al., 1958; BEST et al., 1930; WATON, 1956). In der Lymphe des Darmes (CARLSTEN, 1950; GESSLER et al., 1956) wurde ebenfalls Diaminoxydase nachgewiesen. Die Plazenta verschiedener Spezies, besonders jedoch des Menschen, wies ebenfalls hohe Diaminoxydase-Konzentrationen auf (ZELLER, 1951; KAPELLER-ADLER, 1960; DANFORTH et al., 1937).

Die Diaminoxydase ist ein lösliches Enzym, das hauptsächlich im Zytoplasma lokalisiert ist (KAPELLER-ADLER, 1970). In der Niere werden 10 % der gesamten Diaminoxydase-Aktivität in der Mitochondrienfraktion nachgewiesen (ZELLER, 1956). In der Kaninchenleber ist die Diaminoxydase nach Angaben von COTZIAS und DOLE (1952) ausschließlich in den Mitochondrien lokalisiert. Da das Enzym nach Homogenisierung von Organen sehr gut in Lösung erhältlich ist und sich außerdem durch eine hohe Stabilität auszeichnet, war das Enzym relativ leicht zu reinigen. Aus Schweineniere, die unter allen tierischen Geweben die beste Enzymquelle darstellt, wurde die Diaminoxydase vielfach angereichert (TABOR, 1951; KAPELLER-

ADLER und MAC FARLANE, 1963; MONDOVI et al., 1964; GORYACHENKOVA, 1958) und sogar kristallisiert (EDLPACHFEL und ZELLER, 1937). Ferner wurde das Enzym aus dem Hundedarm (KUSCHE et al., 1973) und dem Kaninchendarm (diese Arbeit) angereichert.

Der optimale pH-Bereich für das tierische Enzym erstreckt sich mit Cadaverin als Substrat von pH 6,8 - 7,6 (ZELLER, 1951). ELASCHKO et al. (1959) fanden für das Enzym der Schweineleiere ein pH-Optimum von 6,3, wenn Histamin als Substrat benutzt wurde, wohingegen der Abbau von Cadaverin beim gleichen pH deutlich geringer war. Ebenfalls mit Histamin als Substrat fanden KAPPELLER-ADLER und MAC FARLANE 1963 für die Diaminoxidase der Schweineleiere ein pH-Optimum von 6,8. Einen optimalen pH-Bereich von 7,2 - 7,7 mit Putrescin als Substrat fanden KUSCHE et al. 1973 für das Enzym des Hundedarmes.

Die optimale Substratkonzentration wird für Histamin bei etwa $10^{-3}M$ und für Putrescin und Cadaverin bei 2×10^{-3} molarer Konzentration erreicht (SINCLAIR, 1952). KAPPELLER-ADLER und MAC FARLANE (1963) beschrieben eine optimale Substratkonzentration von $2,72 - 5,44 \times 10^{-3}M$ für Histamin. Für Putrescin erwies sich für die Hundedarm-Diaminoxidase eine Endkonzentration von 1 mM als optimal. Ebenso wie in der Untersuchung von KAPPELLER-ADLER et al. (1963) wurde durch eine supraoptimale Substratkonzentration die Diaminoxidase im zunehmenden Maße gehemmt.

Die Frage nach den Cofaktoren des Enzyms war Anlaß zu zahlreichen Untersuchungen. ZELLER (1938) war der Meinung, daß die Bildung von Wasserstoffperoxyd bei der Enzymreaktion ein Hinweis dafür sei, daß Flavin-adenin-dinucleotid in der prosthetischen Gruppe beteiligt sei. Aufgrund der Hemmbarkeit der Diaminoxidase durch Carbonyl-Reagentien (ZELLER, 1942; ZELLER, 1938) reihte man das Enzym unter die Pyridoxal-

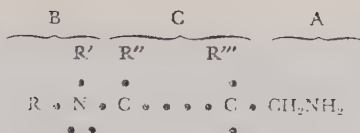
Phosphat-Enzyme ein (DAVISON, 1956). Diese Ansicht wurde weiter gestützt durch die Abnahme der Diaminoxydase-Aktivität in der Lunge und in der Darmschleimhaut von Ratten, die mit einer Vitamin B₆ - und B₂ -Mangeldiät gefüttert wurden (GORYACHENKOVA, 1956). Spektrophotometrische Untersuchungen von KAPPELLER-ADLER und MAC FARLANE (1963) und von MONDOVI et al. (1964) wiesen ebenfalls auf das Vorhandensein von Pyridoxal-Phosphat in der Diaminoxydase der Schweineniere hin. Andererseits fanden KAPPELLER-ADLER et al. (1964) bei ihren Versuchen zur Reinigung der Schweinenieren-Diaminoxydase, daß durch Dialyse inaktiviertes Enzym sich durch den Zusatz von Flavin-adenin-dinucleotid reaktivieren ließ. Aus Präparaten von gereinigter Diaminoxydase konnte bisher jedoch weder Pyridoxal-Phosphat noch Flavin-adenin-dinucleotid als prosthetische Gruppe isoliert werden. Wesentlich gesicherter erscheint die Gegenwart von Kupfer im Enzymprotein der Diaminoxydase (MONDOVI et al., 1967) zu sein. Sie wiesen mit Hilfe der Atomabsorptions- und der electron-paramagnetic-resonance (EPR)-Spektroskopie das Vorhandensein von 11 - 12 μmol zweiwertiges Kupfer/mg Protein in der hochgereinigten Diaminoxydase der Schweineniere nach. Bemerkenswert ist, daß Kupfer der Diaminoxydase im Gegensatz zu dem anderer kupferhaltiger Oxydasen (Zytochromoxydase) in Gegenwart von Substratüberschuß nicht reduziert wird.

Von den Hemmstoffen der Diaminoxydase wurden die Carbonyl-Reagentien bereits kurz erwähnt. Zu dieser Gruppe gehören Hydroxylamin (ZELLER et al., 1939; ROULET et al., 1945; ARUNSLAKSHANA et al., 1954), Hydrazine und Hydrazinderivate (SCHULER, 1952; BLASCHKO et al., 1959), Semicarbacid (ZELLER, 1938; ARUNSLAKSHANA et al., 1954) und als basischer Hemmstoff Aminoguanidin (BLASCHKO et al., 1949; BLASCHKO et al., 1959; ZELLER, 1938 b; WATON, 1956; FOUTS et al., 1957; SCHULER, 1952). Weitere Diaminoxydase-Inhibitoren sind, um nur die wichtigsten noch zu nennen, Cyanide (ZELLER, 1940) und langkettige Diamine (GORYACHENKOVA, 1956).

Diese hauptsächlich untersuchten und benutzten Inhibitoren hemmen die Aktivität der Diaminoxydase im allgemeinen bei Konzentrationen von 10^{-5} bis $10^{-7}M$. Alle diese Substanzen haben keinen herrnenden Einfluß auf die Monoaminoxydase (ZILLER, 1963), andererseits ist cis- und trans-2-Phenylcyclopropylamin, das ein sicherer Monoaminoxydase-Hemmstoff ist (ZELLER et al., 1963), ohne eine Wirkung auf die Diaminoxydase der Schweineniere (SARKAP et al., 1960) oder Meerschweinchenleber (SHORE und COHN, 1960). Die Tatsache, daß Hydrazinderivate sowohl die Diaminoxydase als auch Monoaminoxydase hemmen können, ist kein Argument für die Ähnlichkeit beider Enzyme, da der Reaktionsmechanismus der zwei Enzymaktivitäten stark variiert (CPFEN, 1962; GREEN, 1964). Alle Guanidinderivate sind kompetitive Hemmstoffe der Schweinenieren-Diaminoxydase. In einer Konzentration von $5 \times 10^{-8}M$ inaktiviert Aminoquanidin die Diaminoxydase zu 50 % (SCHULEP, 1952). In einer Konzentration von $4,5 \times 10^{-8}M$ wurde die Diaminoxydase des Hundedarmes (KUSCHE et al., 1973) zu 50 % gehemmt.

Es gibt keine Parallelen in der Stärke der Diaminoxydase-Hemmstoffe bei in vivo- und in vitro-Versuchen (PURKARD, 1960). Einige der Diamidine verursachen durch Histaminfreisetzung aus dem Gewebe einen Anstieg des biogenenamins im Blut (MAC INTOSH et al., 1949; BERCFRET et al., 1957), wobei ein Teil dieser Substanzen als Hemmstoffe der Diaminoxydase bekannt sind. Jedoch besteht keine Parallelität zwischen der Diaminoxydase-Hemmung und der Histamin-Librierung in vivo (PURKARD, 1960).

Durch Versuche mit Präparaten der Schweinenieren-Diaminoxydase in Gegenwart verschiedener Substrate stellten ZILLER et al. (1956) fest, daß am aktiven Zentrum der Diaminoxydase zwei Typen von Rezeptoren vorhanden sind.



1. Der Rezeptor der Substratbindungsseite, der nach BARDSLEY und HILL (1970) wahrscheinlich eine negative Ladung darstellt. Dies stimmt überein mit der Tatsache, daß die Diaminoxydase ihr pH-Optimum in einem Bereich hat, in dem die Diamine in di-kationischer Form vorliegen, und
2. der Rezeptor, an dem die Substratumwandlung und schließlich die Ammoniakabspaltung stattfindet. Hier können nur terminale und unsubstituierte Aminogruppen reagieren.

An der Substratbindungsseite ist dagegen eine Reaktion auch nach N-Substitution noch möglich. Die beiden unterschiedlichen Rezeptoren erklären, daß 1. durch die Einwirkung der Diaminoxydase nur eine Aminogruppe eines einfachen aliphatischen Diamins in Form von Ammoniak abgetrennt wird und daß 2. die enzymatische Abbaugeschwindigkeit eines aliphatischen Diamins von der Kettenlänge abhängt, die den Abstand der basischen Gruppen definiert.

3.4. Biologische Bedeutung der Diaminoxydase:

Die Diaminoxydase steht mit ihren Substraten Histamin, Putrescin und Cadaverin und Inhibitoren mit einer großen Zahl von Stoffwechselvorgängen und Organfunktionen in enger Beziehung. Die Analyse der im Urin ausgeschiedenen Abbauprodukte des Histamins zeigt, daß sowohl Histaminase als auch N-Methyl-Transferase hauptsächlich für den Stoffwechsel des exogenen Histamins bei verschiedenen Spezies verantwortlich sind (SCHAYER, 1959). Die oxydativen Abbauprodukte des Histamins,

Imidazolessigsäure und Methylimidazolessigsäure, stellen 60 - 80 % der im Urin ausgeschiedenen Metaboliten bei Ratte, Maus, Kaninchen, Meerschweinchen, Katze, Hund und Mensch dar (SCHAYER, 1959, 1966). Die Bedeutung der Histaminase im Stoffwechsel des Methylhistamins in vivo ist noch unsicher, obwohl in vitro ein Abbau durch Diaminoxydase erfolgt (KAPELLER-ADLER, 1965). Die hohe Konzentration von Diaminoxydase in Geweben in starker Blutversorgung deutet auf die Rolle des Enzyms im Histaminstoffwechsel in diesen Geweben hin. Von besonderem Interesse ist die hohe Enzymaktivität in der Darmmucosa (WATON, 1946; BURKARD, 1954; VALETTE et al., 1956), die mit der ebenfalls hohen Aktivität in der Leber verhindert, daß zu große Mengen von Histamin durch den Darm absorbiert werden und in den Kreislauf gelangen. Bei Schafen hat z. B. das Puren einen großen Histamingehalt, die nachgeschaltete Leber mit ihrer ausgeprägten Diaminoxydase-Aktivität verhindert durch den Histaminabbau, daß zu viel des biogenen Amins in den Kreislauf gelangt (SJAASTAD et al., 1963). Die toxische Wirkung von Histamin ist geringer, wenn es per os und nicht intravenös verabreicht wird (BOVET et al., 1948).

Die hohe Enzymaktivität der Plazenta stimmt ebenfalls mit der Tatsache überein, daß die Diaminoxydase besonders in den Geweben mit reicher Blutversorgung vorkommt. LINDPERG und Mitarb. (1963 b) konnten zeigen, daß nur geringe Mengen von ^{14}C -Histamin unverändert die Plazenta von schwangeren Frauen passieren können. Die reiche Diaminoxydase-Aktivität der Plazenta und des Plutes schwangerer Frauen kann die Mutter vor dem im foetalen Gewebe produzierten (LINDPERG et al., 1963 c) oder durch Ruptur der uterinen Mastzellen freierwerden Histamin (SZEGO, 1964) schützen. In Übereinstimmung mit diesen Befunden fand LINDPERG (1963 a), daß nach Injektion von ^{14}C -Histamin die Aktivität des Histamins im Blut von Schwangeren um 50 % niedriger als bei Nichtschwangeren war.

Bei der Zusammenfassung der Organe, die die höchste Diaminoxidase-Aktivität im Säugerorganismus entwickeln, dies sind Niere, Darm und Plazenta, fällt auf, daß es sich um Organe handelt, die in der Lage sind, Histamin sehr rasch aus der Blutbahn zu eliminieren. Eine wesentliche Funktion der Diaminoxidase besteht also 1. in der Unterbindung der Wirkung von exogenem Histamin, das möglicherweise über den Darmtrakt oder durch Histaminbildung des Foeten in den Organismus gelangen könnte, Darm und Plazenta erfüllen diese Bedingungen und 2. in der Unterbindung der Wirksamkeit von endogenem Histamin, das in die Blutbahn gerät, eine Aufgabe, die der Niere zufällt. In diese Hypothese paßt das Fehlen von Diaminoxidase in Organen, deren Funktion unmittelbar mit dem Umsatz von Histamin verknüpft ist, z. B. in der Magenschleimhaut (KOBAYASHI et al., 1958; KOBAYASHI et al., 1959). Hier greift die Histamin-N-Methyltransferase (BROWN et al., 1959) ein, ein Enzym, das darauf spezialisiert zu sein scheint, die endogene Histaminkonzentration am Wirkungsort zu steuern, oder jenes Histamin, das aus Histaminspeichern zur Übernahme einer Funktion freigesetzt wird, z. B. zur Sekretionsstimulierung in der Mukosa des Magens. Vereinfacht ausgedrückt, besteht die Aufgabe der Diaminoxidase in einer Inaktivierung von nicht oder nicht mehr benötigtem, daher für den Organismus gefährlichem Histamin, während die Histamin-Methyltransferase die funktionell benötigte Histaminkonzentration am Wirkungsort begrenzt.

4. Ziel der Arbeit:

In der vorliegenden Arbeit wurde

1. die Verteilung von Histamin und Diaminoxydase im Dünndarm von Mensch, Hund und Kaninchen bestimmt und nach ersten Schritten der Anreicherung die Eigenschaften des Enzyms aus Kaninchendarm geprüft.
2. Für die Versuche über eine pathophysiologische Rolle der intestinalen Diaminoxydase beim Verschuß der Arteria mesenterica superior wurde das Kaninchen ausgewählt, weil es nach unseren in dieser Arbeit dargestellten Befunden als einzige Spezies nur im Darm Diaminoxydase aufweist, nicht aber in den verschiedenen anderen großen Organen. So konnte die Bedeutung des Enzyms beim Arteria mesenterica superior-Schock einfach geprüft werden, indem nach Applikation von Aminoguanidin, einem spezifischen Hemmstoff des Enzyms (SCHULER, 1952), die Überlebenszeit der Tiere bestimmt wurde.
3. Untersuchten wir die Frage einer Freisetzung von Diaminoxydase und Histamin in den Kreislauf nach Perivaskularisation des ischämischen Darmes oder deren Vorkommen im Effluat nach Perfusion des Organes im Anschluß an eine zeitlich begrenzte intestinale Ischämie.

5. Material und Methodik:

5.1. Material:

In den Versuchen zum Verschuß der Arteria mesenterica superior wurden reinrassige Kaninchen verwendet (*Oryctolagus cuniculus*, Rasse Groß-Silber, männlich, 2,4 - 3,4 kg). Sie wurden eine Woche eingewöhnt, in Einzelkäfigen gehalten und mit Solikanin (Art.-Nr. 728 Muskatwerke Düsseldorf) und Wasser ad libitum ernährt.

Zur Bestimmung der Diaminoxidase-Aktivität im Dünndarm des Menschen wurde Gewebe intraoperativ von insgesamt 19 Patienten im Gesunden an einer oder mehreren Stellen entnommen. Es handelte sich um 13 weibliche und 6 männliche Patienten im Alter von 18 - 78 Jahren, bei denen 9 mal ein Dickdarmtumor, 2 mal ein Dünndarmtumor, 2 mal ein Ileus, 4 mal eine entzündliche Darmerkrankung, einmal ein Magenkarzinom und einmal ein Verschußikterus vorlag. Die operativen Eingriffe wurden in Intubationsnarkose mit Thiopentaleinleitung, Suxamethonium, Dimethyltubocurarin-Halothan-Lachgas durchgeführt.

Tierisches Dünndarmgewebe für die Bestimmung, Anreicherung und Charakterisierung der Diaminoxidase wurde Bastardhunden (beiderlei Geschlechts, 14 - 32 kg) in Pentobarbitalnarkose (15 - 25 mg/kg i.v.) sowie Bastardkaninchen (beiderlei Geschlechts, 3 - 5 kg) in Pentobarbitalnarkose (25 - 35 mg/kg i.v.) unmittelbar nach dem Entbluten der Tiere entnommen. Der Darm wurde der Länge nach geöffnet, mit eiskühlter physiologischer Kochsalzlösung abgespült und wie die menschlichen Gewebsproben im Dewargefäß mit CO₂-Schnee tiefgefroren. Dann wurde das Gewebe bei -20° bis zur Aufarbeitung innerhalb von 4 - 6 Wochen nach der Entnahme aufbewahrt.

Zur Messung der Enzymaktivität im Darmgewebe wurden durch zirkuläre Schnittführung gewonnene, tiefgefrorene Gewebsproben von etwa 1 - 3 g Feuchtgewicht mit 9 Volumina Phosphatpuffer (KH₂PO₄/Na₂HPO₄, 0,2 M, pH 7,6) mit dem Ultra-

turrax homogenisiert und bei $0 - 2^{\circ} \text{C}$ und $2\,000 \sigma$ und 15 Minuten in der Sorvall-Zentrifuge zentrifugiert. Im Überstand wurde die Diaminoxydase-Aktivität mit ^{14}C -Putrescin als Substrat bestimmt.

Die Frage, ob die Diaminoxydase aus Kaninchendarm überwiegend ein lösliches, nicht partikel- bzw. membrangebundenes Enzym darstellt, wurde in vier Experimenten durch Zentrifugieren des Rohextraktes bei $2\,000 \sigma$ für 30 Minuten, bei $48\,000 \sigma$ für 30 Minuten und bei $100\,000 \sigma$ für 60 Minuten in der Ultrazentrifuge (Beckmann Spinco 75 LE) bei $0 - 2^{\circ} \text{C}$ geprüft. Die Enzymaktivität wurde dabei in mU/ml im Überstand angegeben, da das Volumen sich im Gegensatz zum Proteingehalt durch das Zentrifugieren nicht unspezifisch veränderte.

Um für eine Anreicherung des Enzyms aus Kaninchendünndarm verschiedene Substrate der Diaminoxydase gleichzeitig zu testen, was mit dem NADH-Test (siehe unten) am schnellsten und exaktesten durchgeführt werden konnte, wurde zur Herstellung eines Enzympräparates der Dünndarm des Kaninchens wie folgt behandelt:

1. Herstellung eines Rohextraktes: Beim frisch entnommenen Dünndarm wurde die Schleimhaut mit einem Spatel von der Lamina muscularis abgeschabt und mit 3 Volumina eiskühlem Phosphatpuffer ($\text{KH}_2\text{PO}_4/\text{Na}_2\text{HPO}_4$, $0,2 \text{ M}$, $\text{pH } 7,6$) homogenisiert. Der gleiche Puffer wurde für alle weiteren Schritte verwendet, die bei $0 - 4^{\circ} \text{C}$ erfolgten. Das Homogenat wurde 30 Minuten bei $48\,000 \sigma$ zentrifugiert und im Überstand die Diaminoxydase-Aktivität mit dem Isotopen-Test (siehe unten) bestimmt.
2. Gelfiltration an Sephadex G 50: Anteile von je 10 ml des gesamten Überstandes wurden über eine entsprechende Anzahl von Sephadex G 50-Säulen ($2 \times 30 \text{ cm}$, Äquilibriert mit Phosphatpuffer) gelfiltriert. Das Erscheinen der Proteine wurde mit dem Ultravioletabsorptions-Spektrometer

LKB 8300 Uvicord II kontinuierlich bei 280 nm gemessen. Die Fraktionen des Proteingipfels, die in 4 - 5 ml Portionen gesammelt wurden und ein Gesamtvolumen von ca. 15 ml umfaßten, wurden vereinigt und zur Weiterbearbeitung verwendet. In diesem Eluat konnte die Enzymaktivität sowohl mit dem ^{14}C -Putrescin-Test wie auch mit dem NADH-Test unter Verwendung verschiedener Substrate gemessen werden. Zur Notwendigkeit der Vorreinigung der Gewebsextrakte über Sephadex G 50 für den NADH-Test siehe LORENZ et al. (1968).

3. Gelfiltration an Sephadex G 200: Die weitere Anreicherung der Diaminoxydase und die Abtrennung einer löslichen Monoaminoxydase erfolgte durch Gelfiltration an Sephadex G 200 (KUSCHE et al., 1974). Jeweils 5 ml des gesamten Gelfiltrates von den Sephadex G 50-Säulen wurden einer erneuten Gelfiltration an Sephadex G 200-Säulen (2 x 60 cm, äquilibriert mit Phosphatpuffer) unterzogen. Das Erscheinen der Proteine im Effluat wurde, wie oben angegeben, kontinuierlich verfolgt. 4 - 5 ml Fraktionen wurden gesammelt. Die gesamte Diaminoxydase-Aktivität, gemessen mit dem ^{14}C -Putrescin- und NADH-Test, wurde unmittelbar nach dem ersten Proteingipfel (Abb. 1) in einem Gesamtvolumen von ca. 15 - 20 ml erhalten. Ein Beispiel für die Anreicherung des Enzyms ist in Abb. 2 dargestellt, wobei die Proteinkonzentration im Effluat nach LOWRY et al. (1951) überprüft wurde. Die spezifische Aktivität des Enzympräparates betrug danach 0,7 mU/mg Protein, die Ausbeute überraschenderweise 273 %, ein Ergebnis, das 4 mal reproduziert und auf Inhibitoren im Darmextrakt zurückgeführt wurde. Mit den Proben des so erhaltenen Enzympräparates wurden die Untersuchungen über die Eigenschaften des Enzyms aus Kaninchendünndarm sowie die Hemmversuche durchgeführt.

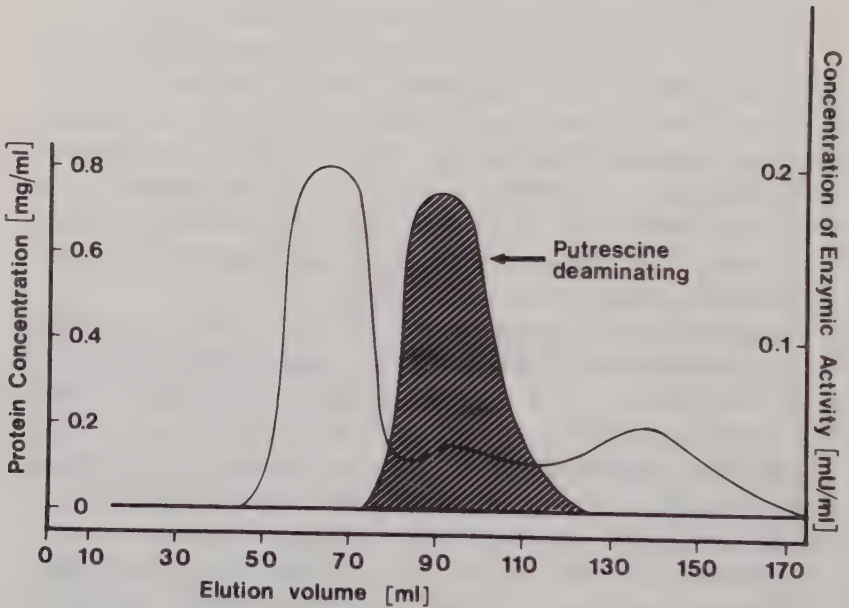


Abb. 1:

Gelfiltration eines Sephadex G 50-Präparates der Diaminoxidase aus Kaninchendünndarm an Sephadex G 200. Diagramm der Ergebnisse aus einem Einzelversuch. Abszisse: Volumen des Effluates in ml, Ordinate: Proteinkonzentration im Effluat, gemessen mit der Methode nach LOWRY et al. (1951) und Enzymaktivität im Effluat, angegeben entsprechend den Empfehlungen der Commission on Enzymes der IUB (1972). Zur Durchführung der Gelfiltration und Bestimmung der Enzymaktivität mit ^{14}C -Putrescin siehe Material und Methodik.

Aufarbeitung	Volumen (ml)	Gesamt- aktivität (mU)	Gesamt- Protein (mg)	Spez. Aktivität (mU/mg)	Anrei- cherung	Ausbeute (%)
Homogenat	66	14,5	1954	0,007	1,0	100
Überstand nach Zentrifugation (30 min.; 48000 g)	45	18,5	837	0,022	3,1	129
Gelfiltration an Sephadex G 50	58	12,3	352	0,034	4,9	85
Gelfiltration an Sephadex G 200	210	39,7	57	0,70	100	273

Abb. 2:
Anreicherung der Diaminoxidase (EC 1.4.3.6.) aus Kaninchendünndarm.
Ergebnisse aus einem Einzelversuch, von dem insgesamt 4 durchgeführt wurden
und reproduziert werden konnten. Die Anreicherung des Enzyms wurde angege-
ben als Vielfaches der spezifischen Aktivität des Ausgangshomogenates.
Beachtenswert erscheint die Zunahme der Gesamtaktivität nach Gelfiltration
an Sephadex G 200, die in allen 4 Experimenten beobachtet und durch Inhi-
bitoren der Diaminoxidase erklärt wurde.

Reagentien und Pharmaka:

Da beim Isotopentest die Präzision und Pichtigkeit der erhaltenen Werte im besonderen Maße von der Verstellung der Reagentien abhängen, wird deren Herstellung nach den Empfehlungen von EERCMFYER (1970) in allen Einzelheiten beschrieben.

Für den Isotopen-Test: Es wurde nur bidestilliertes Wasser benutzt. - Phosphatpuffer (0,2 M pH 6,8) $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \times 2 \text{H}_2\text{O}$ und KH_2PO_4 (Merck) - Putrescin-Dihydrochlorid (15 mM) (Fluka): 120,7 mg wurden in 50 ml Phosphatpuffer gelöst - Putrescin-1,4- ^{14}C -Dihydrochlorid (The Radiochemical Center, Amersham): Spezifische Aktivität 17,8 mCi/mmol, 50 μCi /Ampulle entsprechend 2,8 μmol Putrescin. Der Inhalt einer Ampulle wurde in 50 ml einer Lösung von unmarkiertem Putrescin gelöst (siehe oben). In der Substratlösung wurde somit eine spezifische Aktivität von 1 $\mu\text{Ci}/\text{ml} = 2,2 \times 10^6$ dpm/ml erhalten. Da unter diesen Bedingungen das Verhältnis von markiertem zu unmarkiertem Putrescin 1 : 270 betrug, konnte der Anteil von markierter Putrescin bei der Berechnung der Endkonzentration des Substrates im Ansatz vernachlässigt werden. - HClO_4 70 % (Merck) ($\approx 11,9 \text{ M}$): 7 ml wurden in Wasser ad 50 ml gelöst. Die angegebene Menge an 70 % Perchlorsäure muß sehr genau eingehalten werden, denn sie beeinflusst entscheidend den endgültigen pH der wässrigen Phase. - Stark alkalischer Puffer: Es wurden 1000 ml einer gesättigten NaHCO_3 (Merck)-Lösung hergestellt. Diese Stammlösung wurde bei Raumtemperatur aufbewahrt. Zu ca. 200 ml des klaren Überstandes dieser Lösung wurden 2 n NaOH solange zugegeben, bis ein pH von 12,2 erreicht war. Die Kontrolle des pH-Wertes erfolgte am pH-Meter mittels Glaselektrode. - Toluol-2,5-Diphenyl-

oxazol (PPO, 0,35 %, Merck): Zu 1000 ml Toluol wurden 3,5 g PPO zugegeben. - ^{14}C -Toluol (Standardlösung, BUCHLER): $7,76 \times 10^5$ dpm/ml.

Für den NADH-Test: Phosphatpuffer (siehe oben) - α -Oxoglutarat (171 mM) (Boehringer, Mannheim) 97,5 mg Na_2 - α -Oxoglutarat werden in 3 ml Wasser gelöst oder 75 mg α -Oxoglutar säure werden in 1 ml Wasser gelöst, 1 n NaOH wird zugegeben, bis ein pH von 7,6 erreicht ist, die Lösung wird auf 3 ml mit Wasser aufgefüllt. - Reduziertes Nicotinamid-adenin-dinucleotid (β -NADH, 5,7 mM, Boehringer, Mannheim): 12,1 mg NADH- Na_2 werden in 3 ml 1 % NaHCO_3 -Lösung aufgenommen. - Substratlösung (30 mM Putrescin): 14,5 mg Putrescin-dihydrochlorid werden in 3 ml Phosphatpuffer gelöst - Glutamat-Dehydrogenase (GLDH, 10 mg/ml, Boehringer, Mannheim): Handelspräparat.

Stabilität der Lösungen: Die Lösung an radioaktivem Substrat, die in Portionen von je 5 ml aufgeteilt wurde und bei -40°C gelagert wurde, war über mehrere Monate stabil.

α -Oxoglutarat und NADH wurden bei $0 - 4^\circ\text{C}$ gelagert. GLDH, gelöst in Glycerin, zeigte keinen signifikanten Aktivitätsverlust innerhalb von 6 Monaten, wenn es bei 4°C gelagert wurde.

Reagentien für die Histaminbestimmung:

Histamindihydrochlorid Purissimum (Fluka), o-Phthal-dialdehyd Purissimum (umkristallisiert in Petroläther, Sp. $40 - 60^\circ\text{C}$) (Fluka)-Methanol, n-Heptan (Uvasol^R),

n-Butanol (für Chromatographie), FCIO_4 , HCl und NaCl (Suprapur^R), NaOH (Selectipur^P) (alle von Merck, Darmstadt) - Dowex 50 W-X8, H^+ , Korngröße 200 - 400 (Serva).

Hemmstoffe und Substanzen für die in vivo-Versuche:

Pentobarbital, Thiopental, Paralylin (Abbott), Suxamethonium (Lentia, München), Dimethyltubocurarin (Poche), Halothan (Reinpharma), Aminoguanidinsulphat (Monohydrat) (Schuchard, München), Heparin (Liquemin^D, Poche), Pingerlösung (Universitätsapotheke, 312 mEq/l, 309 mOsm/l, pH 6,0).

5.2. Methodik:

Experimentelle Modelle für die intestinale Ischämie:

1. Standardmodell für den Verschuß der Arteria mesenterica superior und die Bestimmung der Überlebenszeit:

Aufgrund der anatomischen Gegebenheiten wurden Dünndarm und Colon bis zum Colon descendens durch einen Verschuß der Arteria mesenterica superior von der arteriellen Blutversorgung ausgeschlossen (ROSS, 1972). Durch Injektion des Farbstoffes Indigocarmin in die Arteria mesenterica superior konnte aufgrund der Anfärbung der einzelnen Darmabschnitte die genaue Gefäßversorgung der oberen Mesenterialarterie festgestellt werden. Duodenum und Pankreas erfuhren keine Minderdurchblutung. Die venöse Versorgung des Darmes über die Venae mesentericae superiores mit Anschluß an die Pfortader

war nicht unterbunden, der Pfortaderdruck in insgesamt 5 Experimenten gemessen, mit dem Statham-Druckwandler stieg während des Arteria mesenterica superior-Verschlusses nicht an.

Zur Anlage der Ischämie wurden die Kaninchen nach Betäuben mit Pentobarbital (25 - 35 mg/kg i.v. in die Ohrvene) zur Aufrechterhaltung der Körpertemperatur auf einen geheizten Operationstisch gelegt und bei Spontanatmung belassen. Zur Überprüfung der Körpertemperatur, die sich als kritisch erwies und in Vorversuchen zum raschen Absterben der Tiere führte, wurde die Oesophagus- und in einigen Fällen auch die Rektaltemperatur gemessen. In die rechte Arteria femoralis wurde ein Polyaethylenkatheter bis zur Aorta abdominalis zur Bestimmung des arteriellen Blutdruckes vorgeschoben. Puls und Blutdruck wurden vom Beginn der Darmischämie an fortlaufend kontrolliert.

Um eine für das Experiment unspezifische Infektion durch die Bauchdecke möglichst zu vermeiden, wurde nach Desinfektion der Bauchdecke mit Phenylhydrargyrum (Merfen^R) eine mediane Oberbauchlaparotomie durchgeführt, die Arteria mesenterica superior etwa 1 - 2 cm nach ihrem Abgang aus der Bauchaorta freipräpariert und mit einer Klemme verschlossen (Beginn der arteriellen Ischämie). Mit Tuchklemmen wurde die Laparotomiewunde rasch geschlossen und mit sterilen Tüchern abgedeckt. Die Dauer des Arterienverschlusses war in Vorversuchen für die folgenden Fragestellungen ermittelt und bei 90 Minuten als optimal angesehen worden, da eine länger dauernde arterielle Ischämie (z. B. 105 und 120 Minuten) innerhalb weniger Minuten zum Tode aller Versuchstiere führte, während eine kürzere Verschlusszeit (z. B. 60 Minuten) die Überlebenszeit so stark verlängerte, daß unspezifische, allein durch Operation, Narkose und Nachbehandlung bedingte Faktoren, die Überlebenszeit in zunehmendem Maße beeinflussen.

Das Ende der arteriellen Ischämie und der Beginn der Revaskularisation wurden durch Abnahme der Gefäßklemmen bestimmt. Der Kreislaufstillstand wurde durch Null-Linie bei der Aufzeichnung der Pulswelle, registriert am Oscillographen, festgestellt. Die Überlebenszeit wurde vom Abnehmen der Klemme bis zum Auftreten der Null-Linie gerechnet und mit einer Stoppuhr bestimmt.

2. Einfluß von Aminoguanidin auf die Überlebenszeit nach Verschuß der Arteria mesenterica superior:

Der Einfluß von Aminoguanidin auf die Überlebenszeit wurde in zwei Serien von Experimenten an insgesamt 55 Kaninchen geprüft.

Alle Versuchstiere erhielten 1 Stunde vor Operationsbeginn eine intravenöse Injektion (Ohrvene) von 2 ml physiologischer Kochsalzlösung, in der bei den einzelnen Gruppen sich unterschiedliche Mengen von Aminoguanidin befanden. Unmittelbar vor dem Verschuß der Arteria mesenterica superior wurde bei allen Tieren ca. 1 g Gewebe aus der zweiten Jejunalschlinge entnommen, das für die Diaminoxidase-Bestimmung im Dünndarm verwendet wurde.

In der 1. Serie von Experimenten wurden 25 Kaninchen operiert. 10 Tiere erhielten 25 mg/kg Aminoguanidin und den Arteria mesenterica superior-Verschuß, 10 Tiere erhielten nur Kochsalz und die arterielle Ischämie, während 5 Tiere mit 25 mg/kg Aminoguanidin behandelt wurden, ohne daß im Anschluß daran der Verschuß der Arteria mesenterica superior durchgeführt wurde, wobei allerdings sonst die Operation wie bei den behandelten Tieren verlief (scheinoperierte Tiere). Die scheinoperierten Tiere wurden wie die Testtiere für insgesamt 6 Stunden auf dem Operationstisch belassen, dann wurde die Laparotomiewunde mit einer fortlaufenden einschichtigen Naht verschlossen und die Tiere in ihre Einzelkäfige zurückgebracht. Pro Tag wurden 2 - 3 Tiere

operiert, die Experimente erfolgten innerhalb von 14 Tagen, und die Zuordnung der Tiere zu den einzelnen Gruppen wurde mit Hilfe von Random digits in der Tabelle von GOLDSTEIN et al. (1968) durchgeführt.

In der 2. Serie von Experimenten wurden 30 Kaninchen operiert. 6 Gruppen von Tieren zu je 5 Individuen erhielten 0, 10, 25, 30, 50 und 100 mg/kg Aminoguanidin und 1 Stunde später den Verschuß der Arteria mesenterica superior. An jedem Tag wurde nur 1 Tier operiert, die Versuchsreihe innerhalb eines Monats abgeschlossen. Die Zuordnung von Dosis, Tier und Tag erfolgte nach dem lateinischen Quadrat (MITTENECKER, 1964).

3. Einfluß einer Perfusion des Versorgungsgebietes der Arteria mesenterica superior mit Ringerlösung im Anschluß an die arterielle Ischämie auf die Überlebenszeit:

Der Einfluß einer Perfusion mit Ringerlösung auf die Überlebenszeit unmittelbar vor der Revaskularisation des Versorgungsgebietes der Arteria mesenterica superior wurde an insgesamt 21 Kaninchen untersucht. Da sich das verwendete Modell als operativ schwierig erwies, mußte in einer Vorperiode zunächst die optimale Technik erarbeitet werden.

Folgende Modifikationen der unter 1. geschilderten Operationen waren notwendig (Abb. 3). Nach Verschuß der Arterie mit der Gefäßklemme ca. 1 cm nach dem Abgang aus der Aorta wurde in den distalen Abschnitt des Gefäßes ein 3 mm starkes Kehr'sches T-Drain aus Polyäthylen (Fa. Rüsch) eingebunden, dessen längerer Schenkel aus der Bauchwunde geführt und mit einer Infusionsflasche mit Ringerlösung verbunden wurde.

Etwa 5 cm von der Leberpforte entfernt wurde dann die Pfortader freipräpariert, die Vena lienalis ligiert (äußerst wichtig wegen Blutungsgefahr). Ein zweites 4 mm starkes

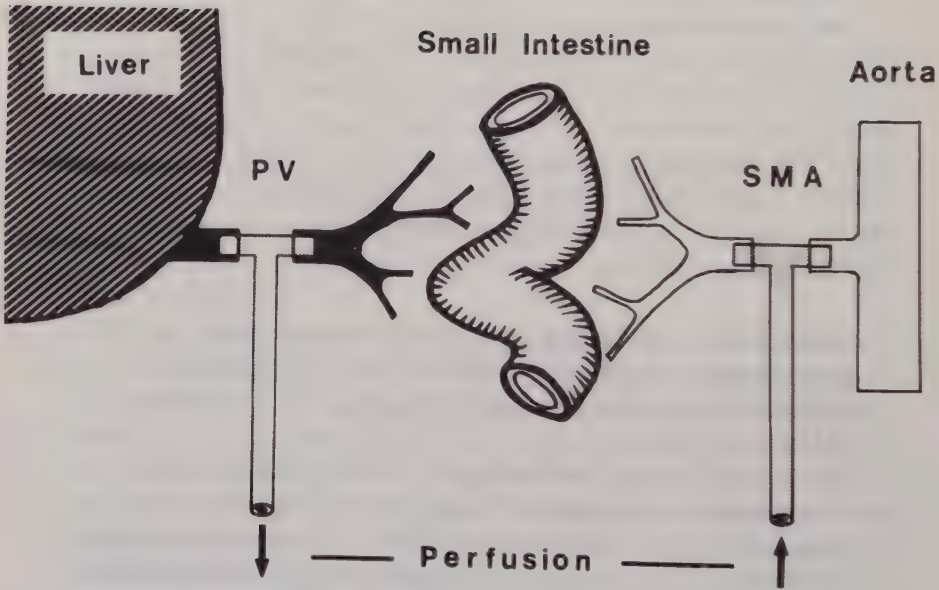


Abb. 3:
Schema der Perfusion des Versorgungsgebietes der
Arteria mesenterica superior.
SMA: Arteria mesenterica superior, PV: Vena portae,
die Pfeile geben die Richtung der Perfusion an, Aus-
führung des Verschlusses der Arteria mesenterica super-
ior und Revaskularisation siehe Text; sonstige Be-
dingungen siehe Methodik.

T-Drain wurde in die Pfortader eingebunden und mit dem längeren Schenkel wieder nach außen geführt. Die Einführung der beiden Drainagerohre erfolgte bewußt während und nicht vor dem Anlegen des arteriellen Verschlusses, weil diese Situation den tatsächlichen klinischen Gegebenheiten entsprechen würde. Der Einfluß von Narkose und Operation auf die Überlebenszeit wurde wieder durch Scheinoperationen sichergestellt.

Nach 90-minütiger Ischämiezeit wurden über das T-Drain in der Arteria mesenterica superior 500 ml Ringerlösung (37°C , ca. 10 ml/min und kg) durch Schwerkraftperfusion (60 cm H_2O als hydrostatischen Druck) durch den Darm gespült und das Perfusat in je 100 ml-Portionen über das T-Drain in der Pfortader aufgefangen. Das Perfusat wurde in eisgekühlte Becher geleitet. Jeweils 20 ml aus jeder Portion wurden sofort für die Bestimmung der Diaminoxidase-Aktivität tiefgefroren, je 2 Proben zu 6 ml mit 2 ml 2 n HClO_4 zur Histanbestimmung versetzt und ebenfalls tiefgefroren. Gleichzeitig mit Beginn der Perfusion wurde durch Abklemmen des leberwärts gerichteten Teiles des T-Drains der retrograde Fluß von portalem Blut in den Darm gestoppt. Das Perfusat war dadurch nur am Anfang blutig und wurde in den letzten beiden Portionen meist klar. Die letzte Fraktion betrug im Durchschnitt 20 - 60 ml, was durch Aufnahme von Flüssigkeit in den ischämischen Darm zu erklären war.

Am Ende der ca. 15 Minuten dauernden Perfusion wurde der Darm durch Lösen der Klemme an Pfortader und Arterie revascularisiert. Von diesem Zeitpunkt bis zum Kreislaufstillstand bei den Tieren wurde die Überlebenszeit wie oben gemessen.

Von den 21 Versuchstieren wurden je zweimal 8 Tiere und einmal 5 mit Hilfe von Pandom-Ziffern auf 3 Gruppen verteilt. Die erste Gruppe erhielt einen Verschluss der Arteria mesenterica superior und die Darmperfusion, die zweite wurde nur mit dem Verschluss behandelt, während die dritte Gruppe weder mit dem langdauernden Verschluss noch mit der Perfusion belastet wurde (scheinoperierte Tiere). Bei den scheinoperierten Tieren wurde die Arteria mesenterica superior nur kurzfristig (ca. 3 min.) abgeklemmt, um die T-Drains einführen zu können.

Bestimmungsmethoden:

1. Bestimmung der Diaminoxidase-Aktivität in Organextrakten und angereicherten Enzympräparaten:

Die Diaminoxidase-Aktivität wurde mit der Isotopenmethode nach OKYUAMA und KOBAYASHI (1961) in der Modifikation nach KUSCHE et al. (1973) bestimmt. Als Substrat wurde ^{14}C -Putrescin verwendet, das entstehende Δ_1 -Pyrrolin und seine Polymerisate wurden in Toluol extrahiert und im Flüssigkeitsszintillationszähler (Packard, Modell TriCarb 3380) gemessen (Abb. 4). Die Zählausbeute betrug mehr als 90 %. Die Eichung der Isotopenmethode wurde mit dem NADH-Test nach LORENZ et al. (1967) entsprechend den Angaben von KUSCHE et al. (1973) durchgeführt: 215 cpm entsprachen 1 nMol Δ_1 -Pyrrolin. Die Enzymaktivität wurde in 1/1000 I.F.(=mU)/g Frischgewicht bzw. in mU/mg Protein angegeben, wobei als Inkubationstemperatur 37°C gewählt wurde (vgl. BECKMEYER, 1971). Nicht nur zur Eichung der Isotopenmethode, sondern auch zur Bestimmung der Desaminierungsgeschwindigkeit von Substraten, die im Isotopentest nicht erfaßt werden konnten, z. B. Histamin, wurde an angereicherten Enzympräparaten der NADH-Test nach LORENZ et al. (1967) verwendet (Abb. 5). Der bei der Diaminoxidase-Reaktion freiwerdende Ammoniak wurde dabei in Gegenwart von Glutamat-Dehydrogenase mit α -Oxoglutarat

	Menge	Zusammensetzung des Ansatzes
1. Inkubationsverfahren:		
Nacheinander in Zentrifugengläser pipettieren		
Phosphatpuffer	0,5 ml	0,2 M
Enzym	0,2 ml	
Mischen, auf 37° C bringen und die Reaktion starten mit Substrat:		
¹⁴ C-Putrescin und unmarkiertes Putrescin	0,05 ml	0,001 M ≈ 10 ⁵ dpm
Mischen und nach definierten In- kubationszeiten (0,15, 30, 45 min), die Reaktion stoppen mit Perchlor- säure		
	0,2 ml	0,4 M
2. Extraktionsverfahren:		
Nacheinander in die Zentrifugen- gläser pipettieren		
Stark alkalischer Puffer (pH 12,2)	1,0 ml	pH 10,0 ± 0,1
Toluol-PPO (0,35 %)	6,0 ml	
Die Zentrifugengläser werden mit Glasstopfen verschlossen und 4 min. geschüttelt; um eine Trennung von wässriger Phase und organischer Phase zu erzielen, wird kurz zen- trifugiert. Bei -20 - -40° wird die wässrige Phase im Äthanolbad eingefroren		
3. Liquidscintillation counting:		
In spezielle zur Scintillations- zählung geeignete Polyäthylen- fläschchen werden folgende Lö- sungen gegeben:		
Toluol-PPO (0,35 %)	5 ml	
Die organische Phase wird von der tiefgefrorenen wässrigen Phase dekantiert	6 ml	
Die Polyäthylenfläschchen werden verschlossen und in den Scintillationszähler gebracht		

Abb. 4:
Inkubations-, Extraktions- und Testverfahren zur Bestimmung von
Diaminoxidase-Aktivität im Isotopentest (Substrat: ¹⁴C-Putrescin
und unmarkiertes Putrescin).

Nacheinander in Küvetten pipettieren	Menge	Endkonzentration im Ansatz
Phosphatpuffer	1,65-2,55 ml	ca. 0,2 M
GLDH	0,05 ml	ca. 1,0 U/ml
α -Oxoglutarat	0,10 ml	5,7 mM
NADH	0,10 ml	0,19 mM
Mischen und 10 min. stehen lassen; der im Inkubationsansatz vorhandene Ammoniak reagiert während dieser Zeit ab und die Probe wird auf 37° C temperiert		
Substrat: z. B. Putrescin	0,10 ml	1 mM
Mischen und den Extinktionsabfall am Photometer mit Schreiber re- gistrieren. Automatischer Küvetten- wechsel alle 30 sec.		
Endvolumen	3,0 ml	

Abb. 3:
Inkubationsansatz zur Bestimmung der Diaminoxydase-Aktivität
im NADH-Test.

zu Glutamat umgesetzt, wobei NADH zu $\text{NAD}^+ + \text{H}^+$ oxydiert wurde. Die Enzymaktivität wurde mit dieser Methode wiederum in mU/g Gewebe oder in mU/mg Protein angegeben.

2. Bestimmung von Histamin im Gewebe und im Perfusat nach Verschuß der Arteria mesenterica superior:

Histamin im Gewebe wurde entsprechend der Methode von LORENZ et al. (1971) bestimmt. Nach Enteiweißung der Homogenisate mit $0,4 \text{ n HClO}_4$ wurde das Amin durch Ionenaustauschchromatographie an Dowex 50 W-X8 isoliert und nach Kondensation mit o-Phthaldialdehyd fluorometrisch gemessen. Wie die Ergebnisse von LORENZ et al. (1973) zeigten, ist die Spezifität dieser Methode für Kaninchenorgane durch Bestimmung der Fluoreszenzspektren und Übereinstimmung von fluorometrischer Methode mit dem biologischen Test sowie Prüfung des letzteren mit spezifischen H_1 -Rezeptorantagonisten, wie Antazolin, ausreichend nachgewiesen.

Aus Gründen der Spezifität wurde auch Histamin im Perfusat nach Verschuß der Arteria mesenterica superior mit der für Plasma erarbeiteten kombinierten Methode nach LORENZ et al. (1972) gemessen. Die Perchlorsäureextrakte wurden nach Einstellen auf $\text{pH } 6,5$ an Dowex 50 chromatographiert und das Eluat anschließend entsprechend der Methode von SHORE et al. (1959) mit n-Butanol extrahiert. Das auf diese Weise isolierte Histamin wurde mit $0,05 \%$ igem Phthaldialdehyd versetzt und das entstehende Kondensat fluorometrisch gemessen. Die Spezifität der Bestimmungsmethode wurde entsprechend den Forderungen von LORENZ et al. (1970) anhand der Fluoreszenzspektren, Dünnschichtchromatographie und mit Abbau durch Diaminoxidase aus Hundedarm nachgewiesen. Die Histaminkonzentration wird angegeben in μg Histamindihydrochlorid/g Gewebe oder ml Perfusat.

3. Bestimmung der Proteinkonzentration:

Die Proteinkonzentration in Rohextrakten wurde mit der Biuret-Reaktion nach WEICHSFLAUM (1946) bestimmt, in angereicherten Enzympräparaten nach der Methode von LOWRY et al. (1951).

4. Messung des arteriellen Blutdruckes und des Hämatokrits:

Der arterielle Blutdruck wurde mit Hilfe eines Statham-Druckwandlers (P 23 Db) gemessen und mit einem Hellioe-Kompensationsschreiber registriert. Der mittlere arterielle Druck wurde nach der Formel

$$\frac{\text{systolischer Druck} + 2 \cdot \text{diastolischer Druck}}{3}$$

(BURTON, 1969) berechnet.

Der Hämatokrit wurde nach MÜLLER-SEIFERT (1966) mittels der Mikro-Hämatokrit-Zentrifuge unter Verwendung von heparinisierten Glaskapillaren bestimmt.

5. Versuche zum Nachweis der intestinalen Ischämie nach Verschuß der Arteria mesenterica superior:

Nach Abklemmen der Arteria mesenterica superior wird aufgrund der bisher bekannten anatomischen und funktionellen Bedingungen (ROSS, 1972) ein großer Teil des Darmes von der arteriellen Blutversorgung ausgeschlossen (intestinale Ischämie). Die Folgen sind Sauerstoffmangel und Zellschädigung sowie die Aktivierung und Freisetzung von vasoaktiven Stoffen, die bei der Revaskularisation des Darmes zum Kreislaufstillstand im gesamten Organismus führen. Deshalb prüften wir, um die Richtigkeit unseres experimentellen Modells zu sichern, am Kaninchen 3 Kriterien zum Nachweis der intestinalen Ischämie:

- a) Kontinuierliche Messung des arteriellen Blutdruckes bei allen Versuchen bis zum postischämischen Kreislaufstillstand: Ein unspezifisches Kreislaufversagen infolge von Operationsstreß, Blutverlust, Endotoxinvergiftung oder Infektion (Peritonitis) wurde durch die Scheinoperationen ausgeschlossen. Der modifizierende Einfluß dieser eventuellen Folgen eines operativen Eingriffes auf die der Ischämie eigenen pathophysiologischen Prozesse wurde durch eine entsprechende Wahl der Überlebenszeit weitgehend verringert. Hierin liegen aber ohne Zweifel noch zahlreiche Probleme, die in aufwendigen weiteren Versuchsserien noch geklärt werden müssen.
- b) Nachweis der Zellschädigung am Darm und der durch sie ausgelösten Gewebsreaktionen durch Histologie: Bei insgesamt 10 Kaninchen (5 behandelt, 5 scheinoperiert, randomisierte Reihenfolge), bei denen die Abklemmung der Arteria mesenterica superior nach dem Modell ohne Katheterisierung durchgeführt wurde, wurden Gewebstücke aus Jejunum, Lunge, Leber und Niere unmittelbar nach dem Kreislaufstillstand entnommen, mit 4 %igem Formaldehyd fixiert und im Autotechnikon (Fa. Technikon, Frankfurt) mit Paraplast eingebettet. Die Färbung der 5 μ dicken Schnitte erfolgte mit Hämatoxylin-Eosin nach der Methode von ROMEIS (1968). Die Einbettung wurde mit Entellin (Merck) durchgeführt.
- c) Messung der Sauerstoffspannung im Darmgewebe vor und nach Verschluß der Arteria mesenterica superior sowie in der Revaskularisationsphase: Die Messungen am Dünndarm von 6 Kaninchen erfolgten unmittelbar vor dem Verschluß der Arteria mesenterica superior und 15 und 70 Minuten nach ihrem Verschluß (Modell ohne Katheterisierung) sowie unmittelbar nach der Revaskularisation auf der Serosa und der Mucosa im Bereich der 2. Jejunalschlinge, zwischen Mesenterialansatz und dem antimesenterialen Bereich. Ca. 5 - 10 cm distal

dieses Gebietes wurde der Darm im antimesenterialen Bereich auf 3 - 4 cm Länge längs eröffnet, die Darmwand ausgebreitet und auf der schleim- und blutfreien Mukosa die Messung durchgeführt.

Die polarographische Sauerstoffdruckmessung wurde mit einer Platin-Oberflächen-Elektrode nach KESSLER (1967) durchgeführt. Die Elektrode enthielt 18 Einzelmeßdrähte (Durchmesser des Einzelmeßdrahtes $15\ \mu$), deren Signale aus apparativen Gründen integriert abgeleitet wurden. Der Einzugsbereich des einzelnen Meßdrahtes lag bei ca. $80\ \mu$.

Die Eichung der Elektrode erfolgte mit Stickstoff (Reinst, Fa. Messer-Griesheim) und Raumluft (20,4 % Sauerstoff) bei aktueller Temperatur des Darmes unter Berücksichtigung des Barometerdruckes.

Zur Bestimmung des mittleren Sauerstoffdruckes in den verschiedenen Versuchsphasen erfolgte die Messung an 8 - 15 verschiedenen Stellen des Gewebes, wobei die Elektrode nach Erreichen eines Gleichgewichtszustandes auf eine neue Stelle in ca. 0,5 cm Entfernung umgesetzt wurde. Das arithmetische Mittel der erhaltenen Werte ergab den mittleren Sauerstoffdruck (P_{O_2}) des Gewebes, der in Torr ausgedrückt wurde.

6. Statistik:

Die statistischen Berechnungen (Mittelwerte, Student-t-Test etc.) wurden am Olivetti-Tisch-Computer (Programma 102) durchgeführt. Ein besonderes Problem stellte die Berechnung der Überlebenszeit dar. Nach CAVALLI-SFORZA (1972) wurde neben dem arithmetischen Mittel auch das harmonische Mittel verwendet.

6. Ergebnisse:

6.1. Biochemie der Diaminoxidase aus Kaninchendünndarm:

6.1.1. Diaminoxidase-Aktivität und Histamingehalt verschiedener Darmabschnitte bei Mensch, Hund und Kaninchen:

Bevor wir die Untersuchungen über eine pathophysiologische Bedeutung von Diaminoxidase und Histamin im Dünndarm begannen, überprüften wir zunächst Vorkommen und Verteilung der beiden Substanzen in diesem Gewebe. Wie nämlich die Erfahrung mit dem Nachweis von Diaminoxidase in Kaninchenorganen zeigte, sind diese grundsätzlichen Befunde infolge von häufig nicht zuverlässigen Methoden in der älteren Literatur keineswegs gesichert. Die Zuverlässigkeit der hier verwendeten Diaminoxidase-Bestimmung stützt sich neben der hohen Empfindlichkeit und Spezifität des Isotopentestes zusätzlich noch auf dessen Vergleich mit dem NADH-Test nach Gelfiltration der Rohhomogenate an Sephadex G 50 (s. Methodik und KUSCHE et al., 1973). Auch der NADH-Test weist eine hohe Empfindlichkeit und vor allem eine absolute Spezifität auf.

Mit dem Isotopentest wurde im Dünndarm von Mensch, Hund und Kaninchen, bezogen auf die jeweilige Spezies, eine relativ hohe Aktivität der Diaminoxidase nachgewiesen (Abb. 6). Nierengewebe als Bezugsgröße enthält bei Mensch und Hund nur eine geringfügig höhere Aktivität, während beim Kaninchen (s.u.) der Darm bisher das einzige Organ mit regelmäßig nachweisbarer Diaminoxidase-Aktivität zu sein scheint. Vergleicht man die Enzymaktivität im Dünndarm der 3 Spezies allerdings mit der Schweineniere, dem Organ mit der höchsten bisher bekannten Diaminoxidaseaktivität, so bleibt diejenige des Hundes hoch, die bei Mensch und Kaninchen von etwa mittlerer Größenordnung. Die etwa zehnfach höhere Enzymaktivität im Dünndarm des Hundes im Vergleich zum Kaninchen stimmt mit Befunden von KIM et al. (1969) überein, daß Fleischfresser eine höhere Diaminoxidase-Aktivität besitzen als Pflanzenfresser.

Diaminoxydase-Aktivität (mU/g Frischgewicht)

Gewebe	n	Mensch	Hund (n = 7)	Kaninchen (n = 6)
oberes Jejunum	3	4,5 ± 1,7	9,1 ± 3,4	5,8 ± 3,0
unteres Jejunum	-	-	12,3 ± 6,1	7,3 ± 5,3
oberes Ileum	6	0,9 ± 1,5	18,5 ± 11,0	4,7 ± 3,9
unteres Ileum	9	1,2 ± 0,9	19,2 ± 13,4	3,4 ± 1,9

Histamingehalt (µg/g Frischgewicht)				
oberes Jejunum	3	24,4 ± 14,0	29,3 ± 13,2	3,0 ± 2,0
unteres Jejunum	-	-	26,2 ± 17,7	-
oberes Ileum	6	16,1 ± 10,9	19,3 ± 17,5	-
unteres Ileum	9	19,2 ± 7,7	17,0 ± 10,0	-

Abb. 6:

Diaminoxydase-Aktivität und Pistamingehalt in verschiedenen Dünndarmabschnitten von Mensch, Hund und Kaninchen.
Mittelwerte + S.D. Substrate des Enzyms Putrescin (¹⁴C-Putrescin und kaltes Putrescin 10⁻³M). Histamingehalt und Diaminoxydase-Aktivität wurden am gleichen Individuum getestet. Beim Menschen wurde die Entnahmestelle intraoperativ geprüft. Bei den Versuchstieren nach Entnahme des ganzen Darms, oberes Jejunum entsprach beim Hund 30 cm distal des Magens, unteres Jejunum dem Ende des 1. Darmdrittels, oberes Ileum 30 cm distal davon, unteres Ileum dem terminalen Abschnitt des Dünndarms von etwa 20 cm. Beim Kaninchen wurde von proximal nach distal mit der 2. Jejunalschlinge begonnen (oberes Jejunum), die übrigen Abschnitte entsprechend denen beim Hund. Es wurde die ganze Darmwand verwendet. Sonstige Bedingungen siehe Methodik.

Innerhalb des Dünndarmes fällt beim Hund ein Gradient der Enzymaktivität von proximal nach distal auf (Abb. 6). Die Diaminoxydase-Aktivität nimmt gegen das terminale Ileum hin zu, wobei sie sich beim Hund verdoppelt. Beim Menschen und beim Kaninchen konnte dieser Trend nicht beobachtet werden. Beim Menschen möglicherweise wegen der Streuung der Werte von Individuum zu Individuum (im Gegensatz zu den Versuchstieren konnten niemals alle Gewebeproben von demselben Patienten gewonnen werden), oder auch wegen der Entnahme von Gewebematerial bei bestehender Krankheit im Abdominalbereich. Wie sehr die Diaminoxydase-Aktivität noch weit entfernt vom Insult sich ändern kann, zeigte unsere Untersuchung über die Ischämie am terminalen Ileum des Hundes (RICHTER et al., 1972; KUSCHE et al., 1972).

Der Histamingehalt im Dünndarm von Mensch und Hund war relativ hoch, beim Kaninchen dagegen ausgesprochen niedrig (Abb. 6). Orientiert man sich am Histamingehalt von Magen und Lunge, so gehört die Histaminkonzentration des Dünndarmes beim Menschen sogar zu den höchsten bei dieser Spezies (LORENZ et al., 1973), während beim Hund der Magen etwa doppelt so hohe Werte aufweist als der Dünndarm in seinen mittleren und unteren Abschnitten. Beim Kaninchen dagegen enthält bereits das Vollblut etwa 3 - 4 mal soviel Histamin wie das Darmgewebe, ein Befund, der sicherlich bei der pathophysiologischen Rolle der Diaminoxydase berücksichtigt werden muß. Auch Magen und Lunge enthalten bei dieser Spezies ein Vielfaches der Histaminkonzentration des Darmes, obwohl prinzipiell das Kaninchen bisher als die histaminärmste Säugerspezies angesprochen werden kann (LORENZ et al., 1973).

Wie die Diaminoxydase-Aktivität zeigt auch der Histamingehalt innerhalb des Dünndarmes einen Gradienten (Abb. 6). Dieser verläuft aber der Enzymaktivität entgegengesetzt, denn die Histaminkonzentration nimmt von proximal nach

distal ab. Beim Hund ergab sich zwischen beiden Größen eine reziproke Korrelation von hoher Signifikanz ($r = 0,76$; $p < 0,005$) (RICHTER et al., 1972). Anders als bei der Diaminoxidase-Aktivität zeigte sich die Abnahme der Histaminkonzentration vom proximalen zum distalen Dünndarm übereinstimmend bei allen drei untersuchten Spezies, nicht nur beim Hund.

6.1.2. Diaminoxidase-Aktivität in verschiedenen Geweben, Vollblut und Plasma des Kaninchens:

Im Gegensatz zu allen bisher untersuchten Säugersezies konnte beim Kaninchen nur im Darm Diaminoxidase-Aktivität nachgewiesen werden, nicht aber in den übrigen großen Organen (Abb. 7). Innerhalb des Gastrointestinaltraktes ließ sich das Enzym, von oral beginnend, erstmals im Duodenum nachweisen und nahm an Aktivität in aboraler Richtung zu, wobei die höchsten Konzentrationen im unteren Bereich des Jejunums erreicht wurden. Im Colon nahm das Enzym an Aktivität schließlich wieder ab. Durch diese Besonderheit des Vorkommens der Diaminoxidase eignet sich das Kaninchen in besonderem Maße für die Untersuchung einer pathophysiologischen oder physiologischen Funktion des Enzyms im Darm. Bei einer Hemmung des Enzyms in vivo durch Aminoguanidin müssen nicht Effekte mitberücksichtigt werden, die durch eine Hemmung von außerhalb des Gastrointestinaltraktes befindlicher Diaminoxidase beeinflusst werden könnten.

Im Gegensatz zum Histamin, dessen Vollblutkonzentration beim Kaninchen in keiner Diskussion über Histaminfreisetzung aus dem Gewebe außeracht gelassen werden darf, spielt die Aktivität der Diaminoxidase im Vollblut und Plasma keine entscheidende Rolle bei Veränderungen der Enzymaktivität im Gewebe (Abb. 7).

Gewebe	Diaminoxidase-Aktivität (mU/g Frischgewicht bzw. ml Plasma)
Gl. submandibularis	0
Gl. parotis	0
Magen	0
Duodenum	1,7 ± 1,1
Jejunum	6,6 ± 4,1
Ileum	4,0 ± 3,0
Colon	2,8 ± 2,6
Leber	0
Pankreas	0
Milz	0
Niere	0
Lunge	0
Herz	0
Thymus	0
Plasma	0,02 ± 0,02

Abb. 7:
Diaminoxidase-Aktivität in verschiedenen Geweben des Kaninchens.
 Mittelwerte ± S.D. von 5 Versuchstieren. Bestimmung der Enzymaktivität mit dem Isotopentest (^{14}C -Putrescin und kaltes Putrescin (10^{-3}M) als Substrat). Sonstige Bedingungen siehe Material und Methodik.

6.1.3. Anreicherung und Eigenschaft der Diaminoxidase aus Kaninchendünndarm:

Mit dem Verfahren der Gelfiltration, wie es unter Methodik beschrieben wurde, gelang eine Anreicherung des Enzyms um das 100-Fache. Im Gegensatz zu dem Enzym aus Hundedarm, bei dem wir eine über 700-fache Reinigung erzielten (KUSCHE et al., 1973 a), versagten bisher alle weiteren Schritte sowie auch die klassischen Anfangsschritte für die Reinigung der Diaminoxidase, da während dieser Schritte die Enzymaktivität vollständig verloren ging. So wurden vergeblich Hitzeschritt, Ammoniumsulfatfraktionierung, Chromatographie an DEAE-Zellulose oder an Sephadex-DEAE-Zellulose erprobt (MONDOVI et al., 1964; LORENZ et al., 1971, 1972). Gelfiltration an Sephadex G 100 erbrachte nicht den hohen Anreicherungsfaktor, der nach Gelfiltration an Sephadex G 200 erzielt wurde.

Ein weiterer kritischer Punkt war ferner die Menge des Ausgangsmaterials. Wiederum im Gegensatz zur Diaminoxidase aus Hundedarm, die aus Kilogrammengen von Gewebe ohne Probleme angereichert werden konnte, fiel das Enzym aus Kaninchendarm durch außerordentliche Labilität auf. Erst nach Gelfiltration an Sephadex G 50 war das Enzym relativ stabil und behielt bei -20°C seine volle Aktivität über mindestens 14 Tage. Durch die Gelfiltration an Sephadex G 200 wurde eine lösliche Monoaminoxidase abgetrennt, so daß alle Untersuchungen der biochemischen Eigenschaften der Diaminoxidase an diesem Präparat durchgeführt werden konnte.

Das pH-Optimum des Enzyms mit Putrescin als Substrat lag bei pH 6,8. Die Kurve der pH-Abhängigkeit des Enzyms verlief zum Säuren hin relativ flach, fiel aber zum Alkalischen hin steil ab (Abb. 8).

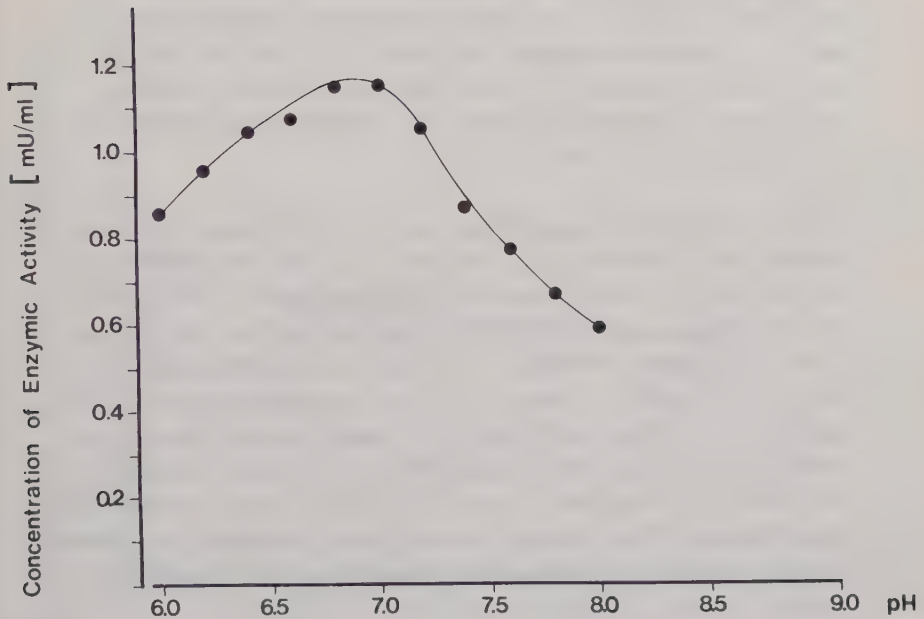


Abb. 8:

pH-Abhängigkeit der Aktivität der Diaminoxydase aus Kaninchendarm mit Putrescin als Substrat.

Mittelwerte aus 4 Bestimmungen. Putrescin-Konzentration (^{14}C -Putrescin und kaltes Putrescin) 10^{-3}M . Bestimmung der Enzymaktivität mit dem Isotopentest. Enzympräparat nach Gelfiltration an Sephadex G 200 1,2 mU/Inkubationsansatz, wobei 1 ml Enzymlösung pro Ansatz eingesetzt wurde. Sonstige Bedingungen siehe Material und Methodik.

Das Substratoptimum für Putrescin bei pH 6,8 betrug $0,8 \times 10^{-3} M$ (Abb. 9). Überoptimale Substratkonzentrationen von Putrescin hemmten das Enzym, so daß wie bei vielen anderen Enzymen V_{max} nicht erreicht werden konnte. Die Michaeliskonstante betrug für Putrescin als Substrat $1,3 \times 10^{-4} M$. (Abb. 10).

Von den typischen Hemmstoffen der Aminooxydasen wurde der Einfluß von Aminoguanidin und Pargylin auf die Reaktionsgeschwindigkeit des Enzyms aus Kaninchendarm untersucht. Aminoguanidin hemmt Diaminooxydasen tierischen und pflanzlichen Ursprungs, Pargylin dagegen die Monoaminooxydasen. Wie Abb. 11 zeigt, erwies sich Aminoguanidin als ein äußerst starker Hemmstoff der Diaminooxydase aus Kaninchendarm in vitro. Die ID_{50} betrug $8 \times 10^{-7} M$ mit Putrescin als Substrat. Im Gegensatz hierzu war Pargylin ein sehr schwacher Hemmstoff des Enzyms, wie es auch aufgrund der Klassifizierung des Enzyms als Diaminooxydase zu erwarten war (Abb. 11).

Für die Inkubation der Diaminooxydase im Rohhomogenat von Kaninchendünndarm wurden zusätzlich noch zwei Bedingungen des Testsystemes überprüft. (1) Die Reaktionskinetik verlief im Isotopentest mit ^{14}C -Putrescin mindestens 2 Stunden linear. (2) Bei der Zentrifugation des Rohhomogenates mit verschiedener Beschleunigung verblieb das Enzym praktisch vollständig im Überstand (Abb. 12). In den mit Phosphatpuffer aufgenommenen Niederschlägen nach Zentrifugation konnte keine nennenswerte Enzymaktivität nachgewiesen werden. Demnach ist die Diaminooxydase aus Kaninchendünndarm als lösliches und wahrscheinlich cytoplasmatisches Enzym anzusehen.

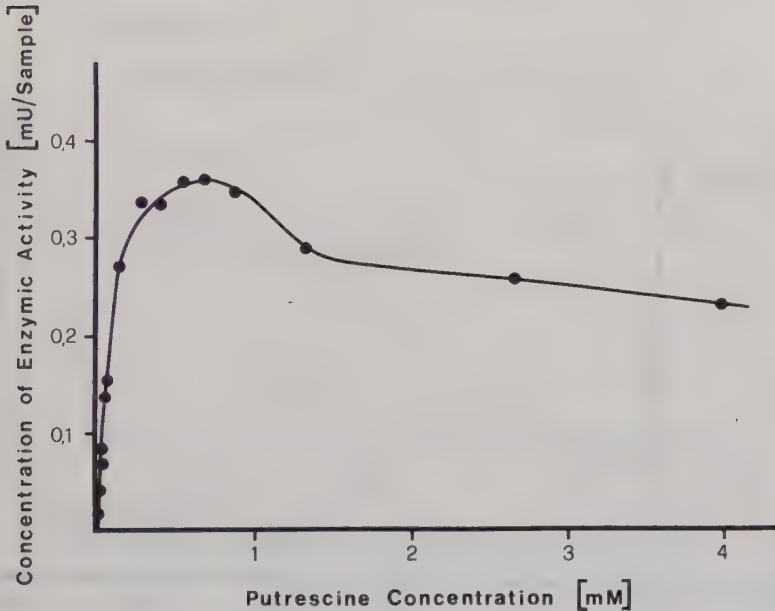


Abb. 9:

Abhängigkeit der Aktivität der Diaminoxidase aus Kaninchendarm von der Putrescine-Konzentration.

Mittelwerte in 3 Bestimmungen. pH 6,8. Enzympräparation nach Gelfiltration an Sephadex G 200, 0,36 mU/Inkubationsansatz. Bestimmungen der Enzymaktivität mit dem NADH- und Isotopen-Test. Sonstige Bedingungen siehe Material und Methodik.

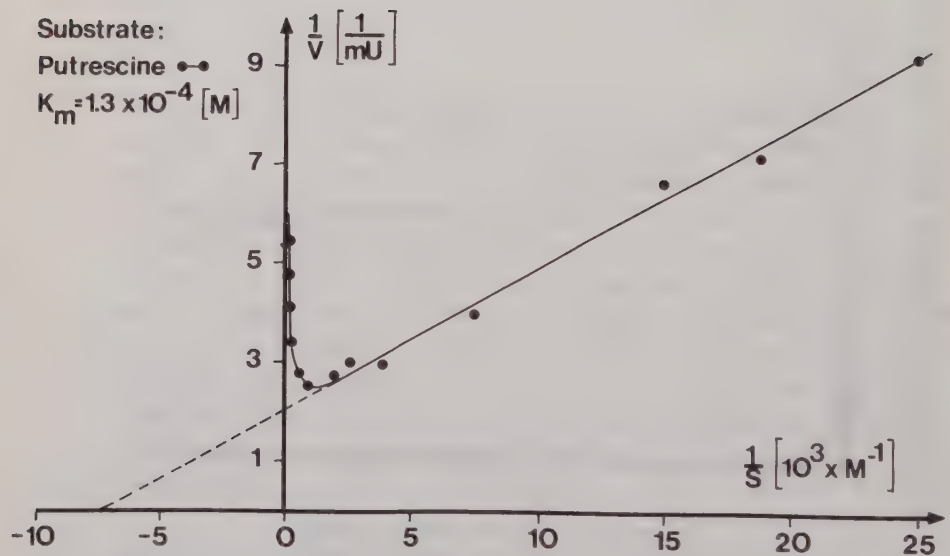


Abb. 10:

Bestimmung der Michaelis-Konstante für die Diamin-oxydase aus Kaninchendarm mit Putrescin als Substrat (nach LINEWEAVER-BURK, 1934).

Mittelwerte aus 2 Bestimmungen. pH 6,8. Enzympräparation nach Gelfiltration an Sephadex G 2000, 36rU/Inkubationsansatz. Bestimmung der Enzymaktivität mit dem NADH- und Isotopen-Test. Sonstige Bedingungen siehe Material und Methodik.

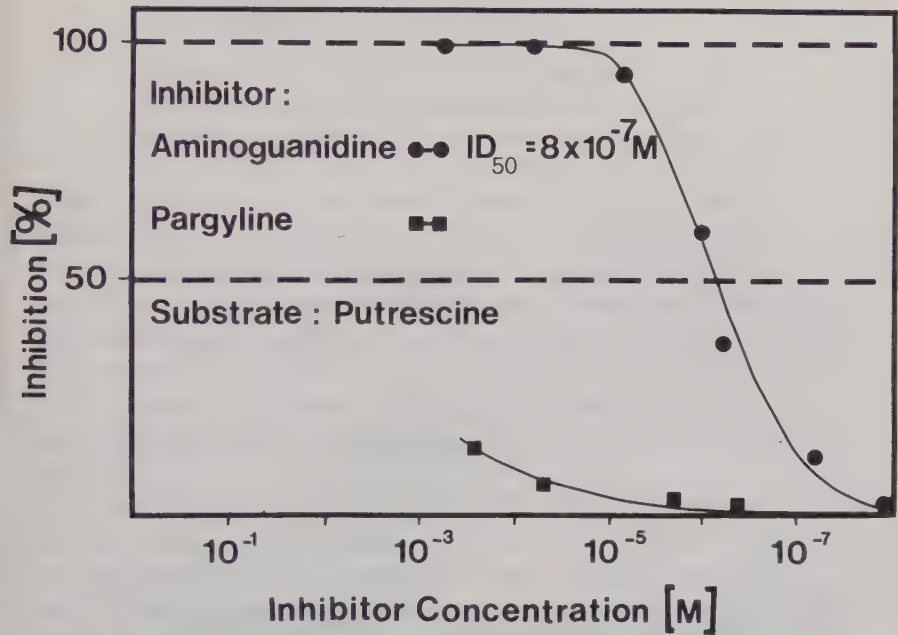


Abb. 11:
Hemmung der Diaminoxydase des Kaninchendarmes durch Aminoguanidin und Pargylin.
Mittelwerte aus 2 Versuchen. pH 6,8. Putrescin-Konzentration $1 \times 10^{-3} M$. Zugabe des Hemmstoffes zum Ansatz in 0,1 ml Phosphatpuffer. Bestimmung der Enzymaktivität mit dem NADH- und Isotopen-Test. NADH- und Isotopentest stimmten vollständig überein. Sonstige Bedingungen siehe Material und Methodik.

Beschleunigung in der Ultrazentrifuge (x 1000 g)	Diaminoxydase-Aktivität (mU/ml Enzym)
2	5,8 $\pm$ 4,1
48	6,5 $\pm$ 4,2
100	6,4 $\pm$ 3,9

Abb. 12:

Aktivität der Diaminoxydase aus Kaninchendünndarm
im Überstand von Pohnhomogenaten nach unterschiedlich
hoher Beschleunigung in der Ultrazentrifuge.
Mittelwerte + S.D. von 4 Versuchen an 4 verschiedenen
Kaninchen. Terminales Ileum. Putrescin $10^{-3}M$ als Sub-
strat. Bestimmung der Aktivität des Enzyms mit dem Iso-
topentest. Sonstige Bedingungen siehe Material und Me-
thodik.

6.2. Die intestinale Ischämie am Kaninchendünndarm und die Beeinflussung ihrer Folgen durch den Diaminoxidase-Blocker Aminoguanidin:

6.2.1. Nachweis der intestinalen Ischämie am Kaninchendünndarm nach Verschuß der Arteria mesenterica superior und Definition des experimentellen Modells:

Für das Vorliegen einer intestinalen Ischämie mit schwerer Schädigung des Darmes wurden die drei, unter Methodik bereits genannten Parameter als beweisend angesehen: (a) Der Kreislaufstillstand in der Revaskularisationsphase, der auch als Parameter für die Beeinflussung der Überlebenszeit durch Aminoguanidin verwendet wurde und deshalb später abgehandelt wird (Abb. 13). (b) Die Hypoxie des Darmes, gemessen durch die Sauerstoffspannung im Gewebe. (c) Die histologischen Anzeichen der Hypoxie in Form des haemorrhagischen Infarktes.

Bei der Messung der Sauerstoffspannung auf der Serosaseite des Jejunums betrugen die Ausgangswerte des P_{O_2} unmittelbar vor dem Abklemmen der Arteria mesenterica superior $40,4 \pm 11,0$ Torr (Abb. 14). Nach dem Verschuß des Gefäßes fiel der durchschnittliche Sauerstoffdruck innerhalb von 15 Minuten auf Werte von $3,0 \pm 2,2$ Torr ab ($p < 0,001$). Diese ausgeprägte Dünndarmhypoxie blieb während der restlichen Verschußzeit unverändert. 70 Minuten nach Verschuß der Arteria mesenterica superior wurden auf der Serosa $2,2 \pm 2,0$ Torr Sauerstoffspannung gemessen. Nach der Revaskularisation des ischämischen Darmes durch die Freigabe der arteriellen Durchblutung stieg der P_{O_2} innerhalb von 5 - 6 Minuten auf $47,3 \pm 11,9$ Torr an.

Messungen der Sauerstoffspannung auf der Mucosa des Dünndarmes wurden in etwa den gleichen Zeitintervallen wie auf der Serosa durchgeführt. Bereits die Ausgangswerte zeigten einen niedrigen P_{O_2} von $6,1 \pm 5,9$ Torr (Abb. 14).

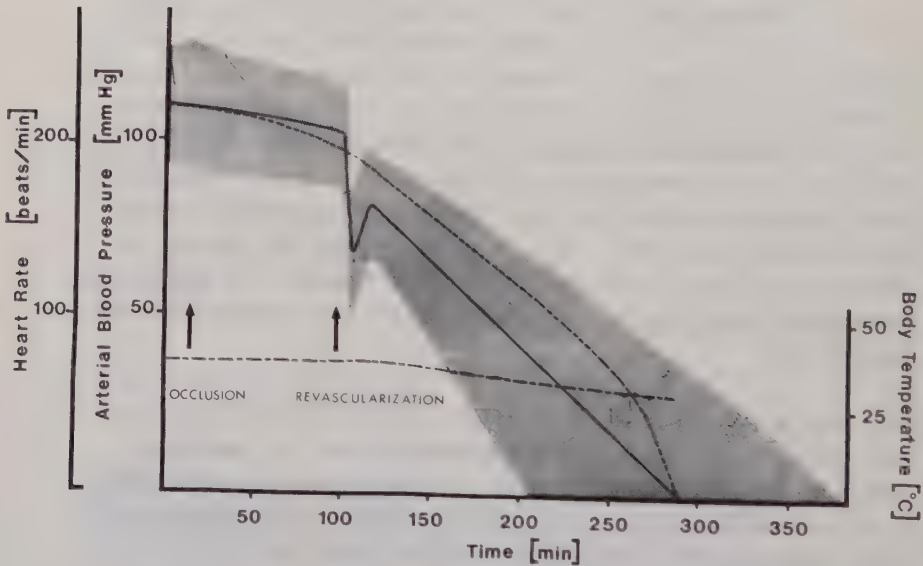


Abb. 13:

Beeinflussung von Blutdruck, Puls und Körpertemperatur beim Kaninchen durch den temporären Verschuß der Arteria mesenterica superior und Revaskularisation.

Werte von 10 Versuchstieren.

- mittlerer ($\bar{x}$) arterieller Druck (mm Hg) in der Arteria femoralis
Standardabweichung (S.D.) des arteriellen Druckes
- - - - - mittlere ($\bar{x}$) Pulsfrequenz
- · - · - mittlere ($\bar{x}$) Körpertemperatur ($^{\circ}\text{C}$), gemessen im Oesophagus und Rektum

Einzelheiten siehe unter Material und Methodik.

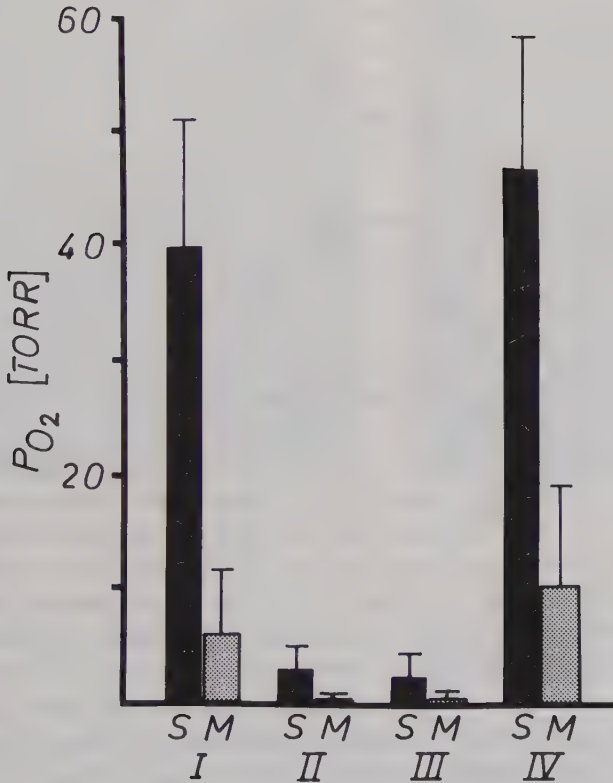


Abb. 14:

Sauerstoffspannung (PO₂) in der Wand des Kaninchendünndarmes bei Ischämie durch Arteria mesenterica superior-Verschuß.

Mittelwerte + S.E.M. von 5 Kaninchen, wobei an jedem Versuchstier von 8 - 15 Gewebearealen mit je 18 Einzelmeßdrähten (integriert) abgeleitet wurde.



Serosaseite des Darmes

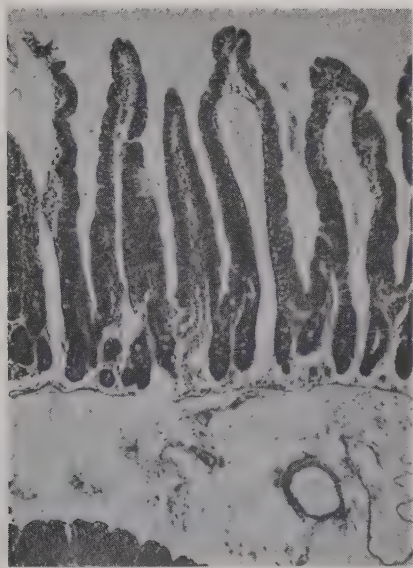
Mucosaseite des Darmes

Sonstige Bedingungen siehe Material und Methodik.

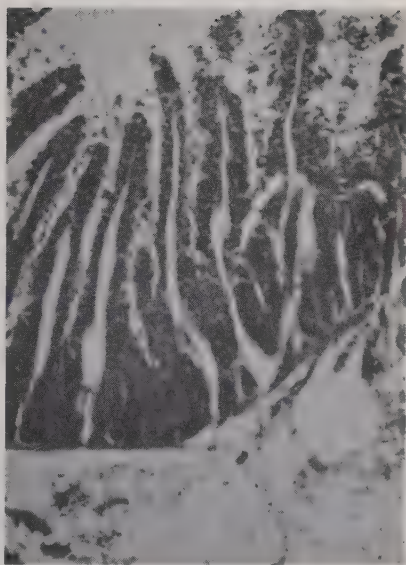
Die Schleimhaut erschien etwas oedematös und livide verfärbt. 15 Minuten und 90 Minuten nach dem Verschuß der Arteria mesenterica superior konnte kein Sauerstoffdruck mehr nachgewiesen werden. 10 Minuten nach der Revaskularisation des ischämischen Darmes stieg der P_{O_2} auf Werte von $10,0 \pm 9,1$ Torr an. Mit diesem Befund der Hypoxie auf der Serosa des Darmes und der Anoxie auf der Mucosa des Darmes ist die intestinale Ischämie eindeutig nachgewiesen.

Die erhöhten Sauerstoffspannungen im Gewebe nach der Revaskularisation lassen sich als Folge der postischämischen reaktiven Hyperaemie erklären, wie sie z. B. auch bei Lebertransplantationen beobachtet wurde (THERMANN et al., 1973). Für die große Differenz der Sauerstoffspannung zwischen der Serosa und der Mucosa des Darmes gibt es allerdings bisher keine eindeutige Erklärung.

Mit dem Befund der Anoxie in der Darmschleimhaut stimmt das histologische Bild überein. Als eines der wesentlichsten histologischen Zeichen einer intestinalen Ischämie fand sich bei der morphologischen Kontrolle der Darmschleimhaut eine Spitzennekrose der Zotten (Abb. 15). Auch die übrigen charakteristischen Zeichen der Darmischämie, wie sie auch beim Hund beobachtet wurden, nämlich Eosinophilie an der Zottenbasis sowie das Oedem der Darmwand, ließen sich histologisch bei allen Versuchstieren nachweisen, während diese Zeichen bei scheinoperierten Tieren nicht auftraten. Makroskopisch wies der ischämische Darm zunächst eine blasse, später eine livide Färbung auf, nicht aber die bei Mensch und Hund nach längerer Zeit beobachtete haemorrhagische Infarzierung. Nach der Revaskularisation, die auch zu petechialen Blutungen in der Darmwand führte, färbte sich der Darm rosa bis rot, was insgesamt auf eine für das Überleben des Organs günstige Prognose hindeutet.

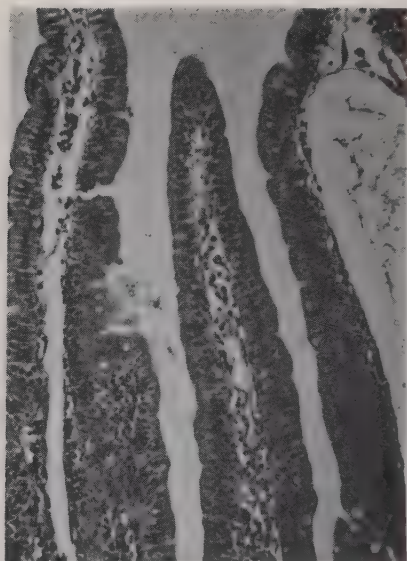


a₁ Übersicht, scheinoperiert



a₂ Übersicht nach Verschuß
der Arteria mesenterica su-
perior

Fortsetzung der Abbildung siehe nächste Seite



b₁ Zottenepithel, scheinoperiert



b₂ Zottenepithel nach Verschuß der Arteria mesenterica superior.

Abb. 15:

Histologische Befunde am proximalen Kaninchenjejunum bei intestinaler Ischämie durch Verschuß der Arteria mesenterica superior.

Photographien von mikroskopischen Bildern an 5 μ dicken Schnitten an einem Zeiss-Photomikroskop. Färbung mit Haematoxylin-Eosin. Einbettung mit Entellan.

a) Übersichtsbild der Darmwand. Vergrößerung 72-fach.

Beachte die Nekrosen der Zotten nach Ischämie (a₂ re. Bild).

b) Detailbild der Zotten (194-fach vergrößert) vor und nach Ischämie. Beachte die starke Oedembildung und die Infiltration der eosinophilen Granulocyten (b₂ re. Bild).

Sonstige Bedingungen siehe Material und Methodik.

Anhand der geschilderten Kriterien ist das in dieser Arbeit verwendete Modell der intestinalen Ischämie als eine akute, ausgedehnte intestinale Ischämie von nur mäßiger Dauer mit reversiblen Veränderungen am Darm aufzufassen, deren tödliche Folgen für den Gesamtorganismus in erster Linie in dem akuten Kreislaufzusammenbruch zu sehen sind, der wahrscheinlich humoral durch vasoaktive Substanzen ausgelöst wird.

6.2.2. Einfluß von Ischämie und Revaskularisation des Darmes auf die Diaminoxydase-Aktivität und den Histamingehalt des Kaninchendünndarmes sowie auf Hämatokrit und Diaminoxydase-Aktivität des Plasmas:

Wie schon im ischämischen Hundedarm (RICHTER et al., 1972; KUSCHE et al., 197), nahm auch im Kaninchendünndarm die Diaminoxydase-Aktivität ab. Der Aktivitätsverlust betrug am Ende der Ischämiezeit 20 % (Abb. 16). 10 Minuten nach der Revaskularisation kam es aber zu einem weiteren Verlust an Enzymaktivität, möglicherweise durch Ausschwemmung aus dem Darm oder durch einen vermehrten Katabolismus des Enzyms, so daß die Restaktivität nurmehr 65 % von derjenigen vor dem Verschuß der Arteria mesenterica superior betrug ($p < 0,05$).

Die Histaminkonzentration in der Darmwand (Abb. 16) veränderte sich dagegen weder während der Ischämiezeit noch nach der Revaskularisation signifikant. Dies steht im Gegensatz zu den Befunden am ischämischen Hundedarm, wo der Histamingehalt signifikant zunahm (KUSCHE et al., 1972; RICHTER et al., 1972), zu Befunden an der ischämischen Schweineleber (LORENZ et al., 1973 a, b), wo der Histamingehalt abnahm und zu Befunden am Rattenmesenterium, wo die Mastzellen nach 20-min. Ischämie bereits degranuliert waren (SCHAUFR, 1964). Die Histaminspeicher des Kaninchendarmes scheinen demnach außerordentlich stabil zu sein. Eine Ablagerung von größeren Mengen plättchenreicher Thromben im

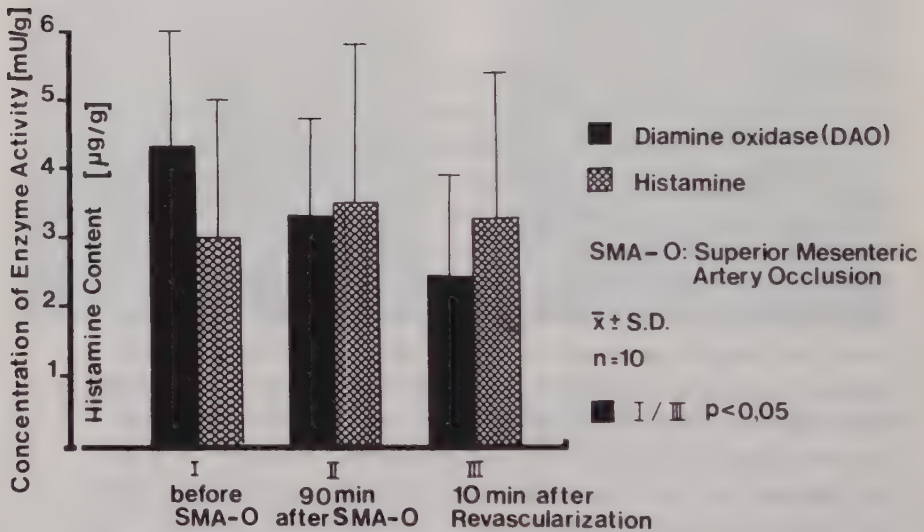


Abb. 16:

Einfluß der intestinalen Ischämie und Revaskulari-
sation des Darmes auf die Diaminoxidase-Aktivität
und den Histamingehalt des Kaninchendünndarmes.

Mittelwerte $\pm$ S.D. von 10 Versuchstieren. Bestimmung
der Diaminoxidase-Aktivität mit dem Isotopen-Test.
Entnahmestelle für Gewebe war das proximale Jejunum.
Sonstige Bedingungen siehe Material und Methodik.

ischämischen Darm scheint auch nicht der Fall zu sein, da sonst der Histamingehalt des Darmes zunehmen müßte. Eine Identifizierung der Histaminspeicher im Darm des Kaninchens (Mastzellen, enterochromaffine Zellen?) steht allerdings noch aus.

Als einen letzten Hinweis für die Frage einer Diaminoxydasefreisetzung in das Blut nach der Revaskularisation verwendeten wir die Bestimmung des Enzyms im Plasma. Es kam aber weder während der Ischämiezeit noch ca. 10 Minuten nach der Revaskularisation zur Veränderung der Diaminoxydase-Aktivität im Plasma. Der Isotopen-Test war dabei infolge längerer Inkubationszeiten so empfindlich, daß selbst die geringe Diaminoxydase-Aktivität im Kaninchenplasma ohne Schwierigkeiten bestimmt werden konnte. Vor der Ischämie wurde eine durchschnittliche Aktivität von $0,02 \pm 0,02$ mU/ml Plasma gefunden. Von diesem Wert ergaben sich weder am Ende der Ischämiezeit noch 10 Minuten nach Revaskularisation Abweichungen. Da bei einem Gewicht des Dünndarmes von mindestens 50 g, mindestens 3 mU Diaminoxydase-Aktivität/g, 20 % Aktivitätsverlust des Enzyms nach Revaskularisation und ca. 100 ml Plasma/Kanichen etwa $0,3$ mU Diaminoxydase-Aktivität/ml Plasma gefunden hätten werden müssen, erscheint trotz der Möglichkeit von Diaminoxydaseinhibitoren im Plasma eine Freisetzung des Enzyms aus dem Darm in das Blut wenig wahrscheinlich.

Eine geringe Bedeutung hat in diesem Zusammenhang die Zunahme des Hämatokrits nach der Revaskularisation, obwohl sie hochsignifikant ($p < 0,005$) war. Vor dem Verschluß der Arteria mesenterica superior betrug er $38,6 \pm 3,4$ ($n = 10$), am Ende der Ischämiezeit $39,9 \pm 3,5$ und 10 min. nach Revaskularisation $44,3 \pm 3,4$ %. Dieser Befund wurde ähnlich bereits von GRUBER 1967 sowie von anderen Autoren beschrieben.

6.2.3. Verkürzung der Überlebenszeit von Kaninchen nach Verschuß der Arteria mesenterica superior und Revascularisation durch Aminoguanidin:

Durch Hemmung der Diaminoxydase des Darmes in vivo mit Aminoguanidin wurde versucht, Hinweise für eine pathophysiologische Bedeutung der Diaminoxydase zu erhalten. Tatsächlich verkürzte Aminoguanidin in einer Dosis von 25 mg/kg die Überlebenszeit von Kaninchen nach Verschuß der Arteria mesenterica superior signifikant ($p < 0,005$) um ca. 70 % (Abb. 17). Daß diese Verkürzung der Überlebenszeit nicht auf eine toxische Wirkung von Aminoguanidin zurückzuführen war, zeigte die Tatsache, daß scheinoperierte Kaninchen (ohne Verschuß der Arteria mesenterica superior) Tage überlebten.

Die Verkürzung der Überlebenszeit durch Aminoguanidin war deutlich von der Höhe der verabreichten Aminoguanidin-Dosis abhängig (Abb. 18). Die Überlebenszeit nahm mit zunehmender Aminoguanidin-Dosis schrittweise ab und betrug - verglichen mit Kontrolltieren (153 ± 59 min. Überlebenszeit) - nur noch ca. 1/4 (37 ± 15 min. Überlebenszeit) bei 100 mg/kg intravenös verabreichtem Aminoguanidin.

Sofern diese Wirkung von Aminoguanidin nicht durch unspezifische Effekte der Substanz verursacht wird, über die noch zu diskutieren ist, muß der Befund einer verkürzten Überlebenszeit nach Injektion der Substanz im Sinne einer protektiven Rolle der Diaminoxydase bei intestinaler Ischämie interpretiert werden.

Um den in vivo-Effekt von Aminoguanidin durch in vitro-Untersuchungen zu überprüfen, wurden den Kaninchen Proben von Darmgewebe entnommen (s. Methodik). Im Isotopen-Test konnte bei keinem der mit Aminoguanidin behandelten Tiere Diaminoxydase-Aktivität im Dünndarm nachgewiesen werden.

Versuchs- Nr.	Überlebenszeit		
	(min.) Ischämie und Aminoguanidin (25 mg/kg i.v.)	(min.) Ischämie und 0,9 % NaCl i.v.	(Tage) Scheinoperation + Aminoguanidin (25 mg/kg i.v.)
1	53	178	3
2	52	158	5
3	33	119	7
4	113	109	4
5	64	118	7
6	12	97	-
7	69	215	-
8	46	137	-
9	73	333	-
10	38	410	-
$\bar{x} \pm \text{S.D.}$	55 $\pm$ 27	187 $\pm$ 104	5 $\pm$ 2

Abb. 17:

Einfluß von Aminoguanidin auf die Dauer der Revaskularisationsperiode (Überlebenszeit) nach Verschluß der Arteria mesenterica superior bei Kaninchen.

Signifikanz zwischen Tieren mit und ohne Aminoguanidinbehandlung $p < 0,005$ im Student-t-Test. Die scheinoperierten Tiere wurden nach 7 Tagen getötet, die übrigen Tiere verstarben am Ileus. Aminoguanidin wurde in physiologischer Kochsalzlösung gelöst. Einzel- und arithmetische Mittelwerte $\bar{x} \pm \text{S.D.}$ Zur Anlage des Experiments sowie Definition der Überlebenszeit siehe Material und Methodik.

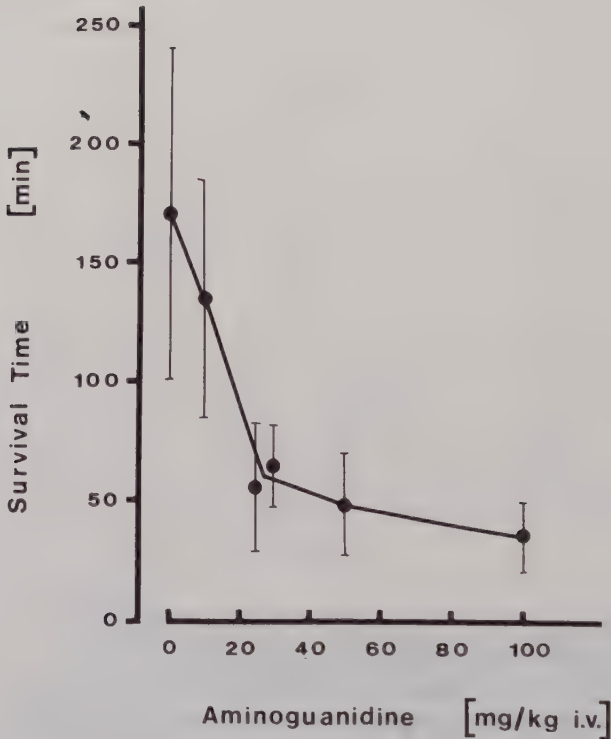


Abb. 18:

Einfluß von Aminoguanidin auf die Überlebenszeit von Kaninchen nach Verschuß der Arteria mesenterica superior.

Mittelwert $\pm$ S.D. von 5 Tieren pro verabreichter Dosis Aminoguanidin. Zur Anlage des Experimentes siehe Material und Methodik.

Zu den Homogenaten der Proben aus Kaninchendarm wurde gereinigte Kaninchendiaminoxidase zugesetzt, aber auch dieses Enzym wurde vollständig gehemmt. Darmwandhomogenate von Kaninchen, die mit 10 mg/kg Aminoguanidin intravenös behandelt worden waren, hemmten die zugesetzte Diaminoxidase noch immer zu 93 %, bei 25 mg/kg Aminoguanidin war die Hemmung 100 %. Diese Befunde können selbstverständlich nicht für einen Beweis einer in vivo-Hemmung der Diaminoxidase durch Aminoguanidin herangezogen werden. Sie beweisen aber die Anwesenheit von Aminoguanidin im Darmgewebe zur Zeit der intestinalen Ischämie und damit die Möglichkeit einer Hemmung des Enzyms in vivo.

6.3. Einfache Schwerkraftperfusion des Versorgungsgebietes der Arteria mesenterica superior nach intestinaler Ischämie: Diaminoxidase-Aktivität und Histamingehalt in Darmwand und Perfusat. Einfluß dieses Verfahrens auf die Überlebenszeit:

6.3.1. Diaminoxidase-Aktivität und Histamin in der Darmwand und im Perfusat:

Die Wirkung von Aminoguanidin auf die Überlebenszeit von Kaninchen nach Verschuß der Arteria mesenterica superior wies auf die Schutzfunktion der Diaminoxidase in der Darmwand hin. Der Wirkungsort des Enzyms, d. h. das Verbleiben der Diaminoxidase in der Darmzelle oder eine mögliche Freisetzung in den Kreislauf (HAEGER und KAHLSON, 1952 a, b), sollte nach der Perfusion des ischämischen Darmes durch die Bestimmung der Enzymaktivität in Darmwand und Perfusat untersucht werden.

Wie bereits oben gezeigt, nahm die Diaminoxidase-Aktivität in der Darmwand nach 90-min. Ischämie bereits beträchtlich ab (43 %, $p < 0,05$) (Abb. 19). Nach dem Ende der etwa 15 min. dauernden Perfusion betrug die Abnahme der Enzymaktivität sogar 60 % ($p < 0,01$) gegenüber dem Ausgangswert

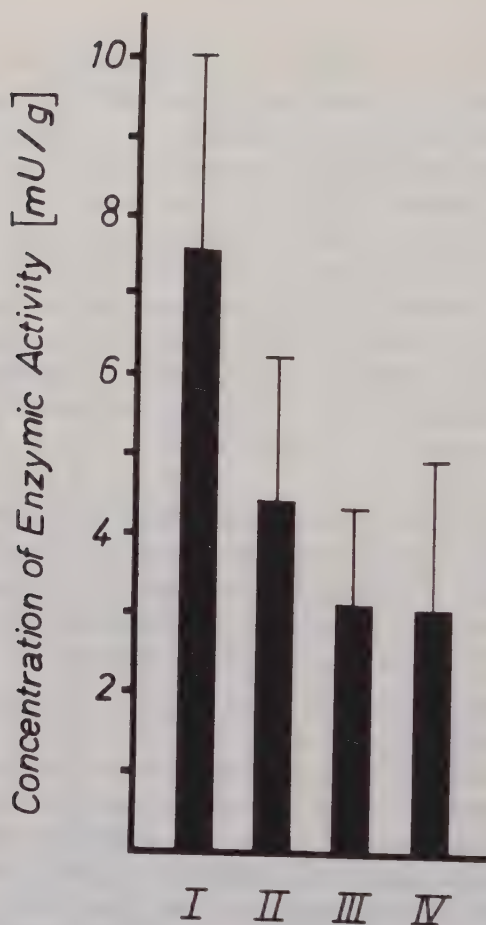


Abb. 19:

Einfluß der intestinalen Ischämie und Perfusion der Mesenterialgefäße auf die Diaminoxydase-Aktivität des Kaninchendünndarmes.

Mittelwerte $\bar{x} \pm$ S.D. von 5 Versuchstieren. Bestimmung der Diaminoxydase-Aktivität mit dem Isotopen-Test. Entnahmestelle für Gewebe war das proximale Jejunum. p (I/II) 0,05, p (I/III) 0,01. Sonstige Bedingungen siehe Material und Methodik.

vor der intestinalen Ischämie. Durch die Revaskularisation ließ sich die verbleibende Restaktivität nicht noch mehr verringern (Abb. 19). Daraus kann geschlossen werden, daß die Verringerung der Enzymaktivität nach Revaskularisation ohne vorausgehende Perfusion (s.ö.) lediglich einen Effekt der Perfusion des Gewebes darstellt.

Während die starke Abnahme der Diaminoxydase-Aktivität während der Ischämiezeit bereits für einen gesteigerten Katabolismus des Enzyms sprach, ließ die weitere Verringerung der Aktivität des Enzyms in der Darmwand nach der Perfusion eher an einen Auswascheffekt des aus den geschädigten Zellen freigesetzten Enzyms denken. Bei keinem der 5 Versuchstiere ließ sich aber eine Diaminoxydase-Aktivität im Perfusat nachweisen. Dieser Befund schließt eine Freisetzung von Diaminoxydase in den Kreislauf bei Revaskularisation mit großer Wahrscheinlichkeit aus.

Histamin konnte dagegen im Perfusat nachgewiesen werden (Abb. 20). Seine Konzentration nahm in den ersten 3 Fraktionen ab, blieb aber von da an bemerkenswert konstant. Die Höhe des Histaminspiegels im Perfusat lag dabei auch am Ende der Perfusion noch immer beträchtlich über der des Plasmas (ca. 20 - 40 ng/ml, s. LORENZ und WERLE, 1974), so daß eine Freisetzung des Amins - wenn schon nicht aus dem Gewebe, dann aus den Thrombozyten - keinesfalls ausgeschlossen werden kann. Um dies allerdings endgültig zu beweisen, sind noch zahlreiche und schwierige Versuche notwendig.

6.3.2. Einfluß einer einfachen Schwerkraftperfusion des Versorgungsgebietes der Arteria mesenterica superior auf die Überlebenszeit:

Als weiteres Ergebnis der Perfusion des ischämischen Darmes zeigte sich, daß die Überlebenszeit von Tieren mit Darmperfusion gegenüber nichtperfundierten Kontrolltieren signifikant um das 8-Fache anstieg ($p < 0,005$) (Abb. 21).

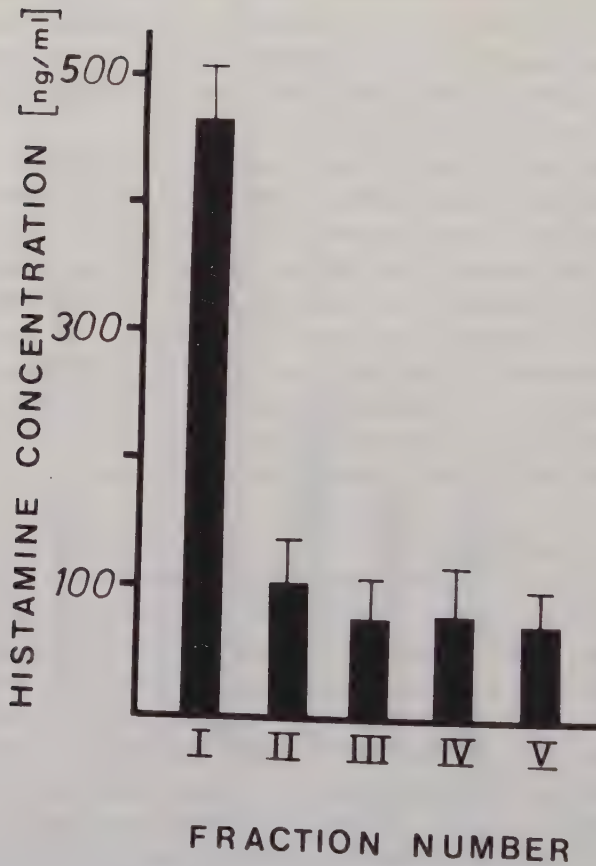


Abb. 20:
Histamingehalt der Perfusionsflüssigkeit des
ischämischen Darmes beim Kaninchen.
Histamingehalt (ng/ml)
Volumen pro Fraktion (I - IV) = 100 ml
(V) = 50 ml.
Sonstige Bedingungen siehe Material und Methodik.

Versuchs- Nr.	Überlebenszeit		
	(min.) Perfusion	(min.) keine Perfusion	(Stunden) Scheinoperation
1	95	4	13
2	90	15	11
3	74	28	22
4	135	16	18
5	180	40	15
6	281	1	-
7	81	3	-
8	118	10	-
$\bar{x} \pm \text{S.D.}$	132 ± 69	14 ± 13	14 ± 4

Abb. 21:

Einfluß der Perfusion der Blutgefäße des ischämischen
Darmes auf die Überlebenszeit während der Revaskularisa-
tionsphase nach Arteria mesenterica superior-Verschluß.
 Einzel- und arithmetische Mittelwert $\pm$ S.D.; Signifikanz
 zwischen Tieren mit und ohne Perfusion ($p < 0,005$). Zur
 Anlage der Versuche siehe Material und Methodik.

Verwendet man zur Berechnung der Überlebenszeit nicht das arithmetische, sondern das harmonische Mittel, das in diesem Falle Verwendung finden sollte (CAVALLI-SFORZA, 1972), so ergibt sich durch die Perfusion des ischämischen Darmes eine Steigerung der Überlebenszeit von 5 min. auf 94 min. um das ca. 23-fache. Dieser Effekt läßt vermuten, daß durch die Perfusion toxische Substanzen, die an der Auslösung des Schocks nach Verschuß der Arteria mesenterica superior wesentlich beteiligt sind, aus dem Kreislauf entfernt werden. Diese Substanzen wurden bisher mit Ausnahme des Histamins in der Arbeit noch nicht identifiziert. Vermutungen über ihre chemische Zusammensetzung wurden in der Einleitung zusammengefaßt.

7. Diskussion:

7.1. Vorkommen, Nachweismethoden und Eigenschaften von Diaminoxydase im Darm von Mensch, Hund und Kaninchen:

Bereits bei der ersten systematischen Zusammenstellung von Ergebnissen über das Vorkommen von Diaminoxydase im Säugerorganismus (ZELLER, 1942) zeigte es sich, daß neben Niere, Leber, Lunge und Plazenta der Darm zu den Organen mit der höchsten Aktivität dieses Enzyms gehört. Während aber unter den bisher untersuchten Spezies immer wieder die eine oder andere Art gefunden wurde, die keine Diaminoxydase-Aktivität in einem der erstgenannten Organe aufwies, ließ sich das Enzym im Darm bei allen Arten messen, und zwar stets in relativ hoher Aktivität. Diese außerordentliche Regelmäßigkeit des Vorkommens, die bei biogenen Aminen und den an ihren stoffwechselbeteiligten Enzymen nicht häufig ist, ließ an eine ubiquitäre Funktion des Enzyms bei den Säugern denken. Da der Darm auch zu den Organen zählt, die den höchsten Gehalt an Histamin im Säugerorganismus aufweisen, lag es nahe, an einen funktionellen Zusammenhang dieser beiden Parameter in der Darmschleimhaut zu denken.

Trotz ihres regelmäßigen Vorkommens in der Darmwand weist die Diaminoxydase von Spezies zu Spezies starke Aktivitätsunterschiede auf. Nach KIM et al. (1969) haben Fleischfresser eine höhere Aktivität als Pflanzenfresser, ein Ergebnis, das wir für Hund und Kaninchen bestätigen konnten. Ob die Höhe der Enzymaktivität von der Zusammensetzung der Nahrung abhängt, kann gegenwärtig nicht beantwortet werden. Spezies, die gemischte Nahrung aufnehmen, lassen sich jedenfalls nicht in dieses Schema einfügen. So übersteigt die Diaminoxydase-Aktivität beim Schwein diejenige des Hundedarmes, während der Mensch eine geringere Enzymaktivität im Darm aufweist als das Kaninchen. Die Frage, ob

die unterschiedliche Diaminoxydase-Aktivität im Darm von Carnivoren und Herbivoren gesetzmäßig ist oder doch nur auf Verschiedenheiten einzelner Spezies beruht, muß deshalb noch weiter untersucht werden.

Trotz der Verwendung einer hochempfindlichen Methode und genügend langer Inkubationszeiten konnte in der vorliegenden Arbeit, im Gegensatz zu anderen Autoren, Diaminoxydase-Aktivität beim Kaninchen allein im Darm nachgewiesen werden. Dieses Ergebnis wird durch Untersuchungen von GLANZMANN et al. (1971) unterstützt, die zeigten, daß beim Kaninchen Diaminoxydase ausschließlich aus dem Darm in den Kreislauf freigesetzt wird.

Wie vorsichtig grundsätzlich Befunde über das Vorkommen von Diaminoxydase-Aktivität in verschiedenen Organen betrachtet werden müssen, zeigen unsere Untersuchungen und die Zusammenstellung der Literatur über die Verteilung des Enzyms beim Kaninchen (Abb. 22). Zur Bestimmung der Enzymaktivität wurden bisher bei dieser Spezies insgesamt 6 im Meßprinzip verschiedene Methoden verwendet und in zahlreichen Fällen widersprüchliche Ergebnisse erzielt. Dabei müßte die Anwendung von Methoden mit verschiedenen Meßprinzipien keinesfalls zu gegensätzlichen Resultaten führen, sondern könnte ganz im Gegenteil entscheidend zur Sicherung der Richtigkeit der Befunde beitragen. Voraussetzung dafür ist jedoch eine Durchführung der Bestimmungen unter optimalen und standardisierten Bedingungen (vgl. Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für klinische Chemie).

Bei den vorliegenden Ergebnissen (Abb. 22) der Bestimmung von Diaminoxydase-Aktivität beim Kaninchen streuen die Werte der einzelnen Autoren aber um das 100- bis 1 500-fache. Bei

Methode	Inkubations- bedingungen	Verwendete Enzymeinheiten	Mittelwert ± S.D.	Organ	Umrechnung auf int.- Einheiten (mu/ml) x	Autor
Histamin abbau und Bestimmung des restli- chen Hista- mins am iso- lierten Meer- schweinchen- ileum	Substrat: Histamin pH - Temp. -	mg/ g x 24 Std.	1,6	Niere	10	McHFENRY u. GAVIN (1932)
	Substrat: Histamin (1,8mM) pH - Temp. 37°C	µg/ml x Std.	0,05 0,34	Plazenta Lymphe	0,007 0,05	CARLSTEN (1969)
	Substrat: Histamin (0,02 mM) pH 7,2 Temp. 38°C	µg/σ x 3 Std.	0/0 2/11 1/11 1,3/1,2 3/4 0/0,4 1,9/1,8 0/0	Magen Duodenum Ileum Colon Lunge Leber Pankreas Niere	- 0,32 0,30 0,06 0,17 0,02 0,09 -	WATON (1956)
	Substrat: Histamin (0,02 mM) pH 7,2 Temp. 37°C	µg/g x Std.	169 66 62 31	Darm Leber Lunge Niere	15,6 6,1 5,7 2,8	VALFETTE, COHEN u. BURKHARD (1956)
	Substrat: Histamin (0,01 mM) pH 6,7 + 7,4 Temp. 37°C	nmol/min x ml	30 + 2,8 1,3 ± 0,6 0,025	Darm Leber plasma	30 + 2,8 1,3 ± 0,6 0,025	GLANZMANN u. GLANZMANN-ZAPEL (1971)

Flüssigkeits- scintillations- zählung der Reaktionspro- dukte von ^{14}C -Putrescin	Substrat: Putrescin ($0,008\text{mM}$) pH 7,6 Temp. 37°C	nm/10 mg Gewebe x 30 min	C	Magen	- 9,7 8,7 8,4 0,60 0,50	KIM, BACKUS, HARRIS und POURKE (1969)
	Substrat: Putrescin (1 mM) pH 7,4 Temp. 37°C	$\mu\text{mol/min} \times 1$	O,015 O,040	Plasma	O,015 O,040	HANSSON und THYSELL (1968, 1971)
	Substrat: Putrescin (1 mM) pH 6,8 Temp. 37°C	$\text{mmol/min} \times \text{g}$	Siehe Abb. 7	Siehe Abb. 7	Siehe Abb. 7	RICHTER (diese Arbeit)
Oxydation von o-Dianisidin durch ent- standenes H_2O_2	Substrat: Histamin (10 mM) pH 7,2 Temp. 37°C	$\text{nmol/min} \times \text{ml}$	6,2 $\pm$ 3,3	Plasma	6,2 $\pm$ 3,3	GORDON und PETERS (1967)
	Substrat: Histamin (10 mM) pH 7,6 (Hista- min) Temp. 37°C	$\mu\text{mol/min} \times \text{g}$	0,024 $\pm$ 0,002	Leber	24 $\pm$ 2	ARGENTO-CERU u. ANTUORI (1973 a, b)

Fortsetzung der Tabelle

Titration von H ₂ O ₂ mit Kaliumpermanganat	Substrat: Histamin (1,3 mM) pH 7,2 Temp. 37°C	eigene Extinktionseinheiten	8,0 10,0 3,5 3,0 7,5 5,0	Duodenum Jejunum Ileum Coecum Colon I Colon II	nicht umzurechnen	NAGORNA-STASIAK (1968)
Bestimmung des entstandenen NH ₃ mit der Diffusionsanalyse nach CONWAY	Substrat: Histamin (15 mM) pH 7,3 Temp. 10°C	$\mu\text{mol NH}_3/24 \text{ Std.} \times \text{g}$	3,35 - 21,2 2,52 6,53 1,34 4,80	Darmschleimhaut Gehirn Lunge Herz Leber Milz Nierenrinde	15+ - 98+ 11+ 30+ 6+ 22	COTZIAS und DOLE (1952)
Manometrische Messung des O ₂ -Verbrauchs in der Warburg-Apparatur	Substrat: Cadaverin (3-10 mM) pH 7,2 Temp. -	1 DoE = 1 $\mu\text{mol Substrat/Std.}$	Spur Spur -	Leber Niere Blut	nicht umzurechnen	ZELLER, BIRKHÄUSER, MISLIN und WENK (1939) ZELLER (1942)

Abb. 22:

Bestimmungen von Diaminoxidase-Aktivität in Kaninchenorganen mit verschiedenen Methoden. Die von den Autoren angegebenen Einheiten der enzymatischen Aktivität wurden, soweit erforderlich, in mU = $\mu\text{mol/min}$ bei 37°C umgerechnet. Hierzu wurden die Angaben der Autoren verwendet, die im Einzelnen in den entsprechenden Veröffentlichungen nachgelesen werden können.

+) Die Werte von COTZIAS und DOLE wurden nach der Reaktionsgeschwindigkeit-Temperatur-Regel auf 37°C Inkubationstemperatur umgerechnet.

der Verwendung der gleichen Bestimmungsmethode (Isotopentest nach OKUYAMA und KOBAYASHI (1961) und sehr ähnlichen Inkubationsbedingungen stimmen dagegen die Ergebnisse der drei Arbeitsgruppen gut überein.

Ursachen für widersprüchliche Resultate:

1. In welchem Ausmaße aber gegen die Standardisierungsregel bei der Bestimmung der Diaminoxydase-Aktivität im Darm verstoßen wurde, zeigt z. B. die Verwendung von Histamin in Konzentration von 0,01 - 15 mM, wobei im unteren Bereich sicherlich eine für eine entsprechende Reaktionsgeschwindigkeit zu geringe Substratkonzentration verwendet wurde, während im oberen Bereich das Enzym bereits teilweise oder vollständig gehemmt wurde (KUSCHE et al., 1973).
2. Eine weitere Ursache für widersprüchliche Ergebnisse dürfte die Verwendung von verschiedenen Substraten sein, wie z. B. von Histamin und Putrescin. Putrescin ist das am schnellsten umgesetzte Substrat der Diaminoxydase. Im Gegenwart von Putrescin lassen sich somit höhere Diaminoxydase-Aktivitäten feststellen als - unter gleichen Bedingungen - mit Histamin als Substrat.
3. Die Bestimmung der Diaminoxydase-Aktivität anhand des Histaminabbaues führt, vor allem in Rohextrakten von Organen, wegen der mangelnden Spezifität der Methode zu Irrtümern. Histamin kann auch über andere Stoffwechselwege als den der oxydativen Desaminierung inaktiviert werden (LORENZ und PFLEGER, 1968).

Die Eigenschaften des putrescin- und histaminumsetzenden Enzyms aus Kaninchendarm entsprachen denen einer klassischen Diaminoxydase. Das pH-Optimum lag nahe dem Neutral-

punkt, wie es auch für viele Diaminoxydasen anderer Organe gefunden wurde (s. Kap. 3.3.). Das Substratoptimum und die Michaelis-Konstante für Putrescin stimmten mit denen der Diaminoxydase aus Hundedarm ($K_m = 1 \times 10^{-4} M$) gut überein. Substrate für beide Darm-Diaminoxydasen waren u.a. Putrescin und Histamin, wobei Histamin ca. halb so schnell wie Putrescin inaktiviert wurde (KUSCHE et al., 1974). Auch hinsichtlich seiner hohen Empfindlichkeit gegenüber dem Hemmstoff Aminoguanidin und seiner Unempfindlichkeit gegenüber Pargylin erwies sich das Enzym aus Kaninchendarm als typische Diaminoxydase.

7.2. Wirkungsspezifität von Aminoguanidin in vitro und in vivo:

Bei der Wirkung von Aminoguanidin als Hemmstoff der Diaminoxydase muß unterschieden werden zwischen 1. der Wirkung von Aminoguanidin in vitro, 2. der Wirkung von Aminoguanidin auf die Inaktivierung von Histamin in vivo und 3. der potenzierenden Wirkung von Aminoguanidin bei bestimmten Histamineffekten und bei Mechanismen, bei denen eine Beteiligung von Histamin diskutiert wird.

1. Die hemmende Wirkung von Aminoguanidin auf eine Diaminoxydase in vitro wurde erstmals von SCHULER (1952) nachgewiesen. Er fand, daß das Enzym aus Schweineniere durch eine Aminoguanidinkonzentration von $5 \times 10^{-8} M$ zu 50 % gehemmt wurde. Eine 100 %ige Hemmung der Diaminoxydase aus Meerschweinchenleber (SHORE und COHN, 1960) und Katzeniere wurde durch Aminoguanidinkonzentrationen von 10^{-6} bzw. $10^{-5} M$ erreicht. KOPAYASHI und IVY (1958) wiesen eine Hemmung der Diaminoxydase aus Hundedarm nach. Die ID_{50} betrug nach unseren Ergebnissen $4,5 \times 10^{-8} M$ (KUSCHE et al., 1973). Damit erwies sich Aminoguanidin

in vitro als der bisher wirksamste Hemmstoff der Diaminoxidase.

Weitere Wirkungen von Aminoguanidin in vitro waren nach unseren Untersuchungen oder Angaben in der Literatur die Hemmung der Histidindecaboxylase in 10^{-3} M-Konzentration (LORENZ und WEPLE, 1967; SEVERIS et al., 1970). Die Histaminmethyltransferase wurde durch Aminoguanidin in Konzentrationen von 10^{-4} M nicht gehemmt (LORENZ et al., 1970). Auch die Diaminoxidase aus Kaninchendarm (KUSCHE et al., 1974) wird durch Aminoguanidin in Konzentrationen bis zu 10^{-3} M nicht gehemmt. Somit erwies sich Aminoguanidin zumindest im Histaminstoffwechsel als ein außerordentlich spezifischer Hemmstoff der Diaminoxidase in vitro.

2. Die Hemmung der Diaminoxidase durch Aminoguanidin in vivo hängt wesentlich von der Verteilung der Substanz im Organismus ab. 2 Stunden nach intravenöser Applikation betrug z. B. die Konzentration des Aminoguanidins in den Speicheldrüsen das 18-fache des Plasmaspiegels, so daß von einer Anreicherung des Diaminoxidase-Inhibitors im Gewebe gesprochen werden kann (BEAVEN et al., 1969). SHORE und COHN (1960) beobachteten eine 91 %ige Hemmung der Diaminoxidase der Meerschweinchenleber nach der Verabreichung von 20 mg/kg Aminoguanidin. Nach unseren Befunden ist es jedoch wenig wahrscheinlich, daß sich die gesamte Aminoguanidin-Konzentration in einem Organ auf die intrazellulär lokalisierte Diaminoxidase auswirkt. Erst nach Zerstörung der Zelle kann die gesamte Hemmstoffmenge die Enzymaktivität beeinflussen. Diese Hypothese ist eine Erklärung für unseren Befund, daß zwar die Über-

lebenszeit von Kaninchen nach Arteria mesenterica superior-Verschluß deutlich von der verwendeten Aminoguanidin-Dosis abhängig war (Abb. 18), in vitro dagegen die Diaminoxydase durch diese minimale Dosis (10 mg/kg) bereits vollständig gehemmt wurde.

Ein indirekter Nachweis für die Hemmung von Diaminoxydase durch Aminoguanidin in vivo ist die Verzögerung des Histaminabbaues beim Versuchstier. Beim Hund nimmt die Halbwertszeit von Histamin auf das 4-fache zu, wenn 10 mg/kg Aminoguanidin vorher verabreicht wurden (LORENZ et al., 1974). Nach Auslösung eines anaphylaktischen Schocks mit Ovalbumin und Heparin-Injektion bei Meerschweinchen, die beide Diaminoxydase aus der Leber li-berieren, konnte der sonst beobachtete rasche Abbau von injiziertem Histamin durch die Verabreichung von Aminoguanidin verhindert werden (HAHN et al., 1970). Bei schwangeren Frauen führte eine Applikation von 3 x 50 mg Aminoguanidin/Tag zu einem starken Anstieg von freiem Histamin im Urin (LINDELL und WESTLING, 1966).

Die beim Menschen beobachtete Aminoguanidinwirkung konnte auch beim Tier gezeigt werden. So stieg die Ausscheidung von freiem Histamin im Urin beim Schaf (SJAASTAD, 1967) und bei der weiblichen Ratte nach der Verabreichung von Aminoguanidin um ein Vielfaches an (SCHAYER, 1959; NETTER, 1961; BJURÖ, 1962; LORENZ und WERLE, 1974).

3. Eine Potenzierung der pharmakologischen Wirkung von Histamin durch Aminoguanidin und anderen Hemmstoffen wurde zuerst von SCHILD u. Mitarb. beobachtet (ARUNS-LAKSHANA et al., 1954; MONGAR et al., 1951). Sie fanden, daß Aminoguanidin die Wirkung von Histamin auf die glatte Muskulatur von Trachea, isoliertem Ileum und Uterus des Meerschweinchens über einen additiven Effekt hinaus be-

trächtlich steigerte. Die genannten Organe enthielten Diaminoxydase-Aktivität.

Auf Sekretionsvorgänge wirkte Aminoguanidin möglicherweise ebenfalls dadurch stimulierend, daß es einen verzögerten Abbau und somit eine gesteigerte Wirksamkeit von endogenem Histamin verursachte. Diesen Effekt konnten SEVERS et al. (1970) an der Glandula submaxillaris der Katze und AMURE und GINSBURG (1964) sowie CODE et al. (1972) und LORENZ und PFLEGER (1968) am Magen des Hundes nachweisen. In die gleiche Richtung weist die Aufhebung des Heparineffektes auf die Magensaftsekretion durch Aminoguanidin (HANSSON et al., 1970).

Die Potenzierung toxischer Wirkungen von Histamin durch die Verabreichung von Aminoguanidin ist deshalb von besonderer Bedeutung, da sie auf eine mögliche Entgiftungsfunktion der Diaminoxydase im Organismus hinweist. Die hypotensive Wirkung von Histamin wurde bei der Katze wesentlich gesteigert, wenn Aminoguanidin in die Nierenarterie injiziert wurde. Die Injektion des Hemmstoffes in die Arteria femoralis blieb dagegen wirkungslos (LINDELL und WESTLING, 1956). Ein ähnlicher Effekt wurde auch am Hund nachgewiesen (LINDELL, 1957). Diese Befunde zeigen, daß eine Potenzierung der Histaminwirkung nur dort auftrat, wo Aminoguanidin an einem Organ mit hoher Diaminoxydase-Aktivität wirksam wurde.

Im Gastrointestinaltrakt ließ sich die Potenzierung der Histaminwirkung durch Aminoguanidin am Magen und am Darm zeigen. Die Verabreichung von 100 mg/kg des Diaminoxydasehemmstoffes steigerte bei der Ratte beim hypothermen Streß mit wahrscheinlich erhöhtem Plasmahistaminspiegel signifikant die Zahl der Magenulcera (FEIFEL und LORENZ, 1972).

Die physiologische Bedeutung der Diaminoxydase bei der Inaktivierung von oral zugeführtem Histamin wies SJAASTAD 1967 beim Schaf nach. Die Behandlung der Tiere mit Aminoguanidin führte bei Histaminverfütterung zu einer Steigerung der Ausscheidung von freiem Histamin im Urin bis um das 22-fache. Gleichzeitig traten schwere toxische Erscheinungen, wie Anorexie, Distension des Abdomens, Steigerung von Körpertemperatur sowie Zunahme von Puls- und Atemfrequenz auf. Die vorliegenden Ergebnisse weisen somit an zahlreichen Beispielen eine Wirksamkeit von Aminoguanidin in vitro und in vivo als spezifischen Hemmstoff der Diaminoxydase nach. Es kann daher mit hoher Wahrscheinlichkeit angenommen werden, daß der Diaminoxydasehemmstoff bei der intestinalen Ischämie in pathophysiologische Prozesse eingreift, die mit dem Histamin- bzw. Aminostoffwechsel in Zusammenhang stehen.

7.3. Freisetzung der Diaminoxydase aus Organen:

Ein weiterer Hinweis auf den Zusammenhang von Diaminoxydase-Aktivität und Histaminkonzentration im Organismus ist der Anstieg beider Größen im Blut des Meerschweinchens nach Auslösung eines anaphylaktischen Schocks (HAHN et al., 1970). Die Freisetzung des Enzyms führt dabei zu einer raschen Eliminierung von Histamin aus dem Kreislauf (ROSE und LEGER, 1952).

Heparin setzt bei zahlreichen Säugerspezies bedeutende Diaminoxydasemengen in den Kreislauf frei. Diese Histaminaseliberierung konnte auch durch andere saure Polysaccharide ausgelöst werden (GLANZMANN, 1971; SCHMUTZLER, 1969; SCHMUTZLER et al., 1966). Die Herkunft des Enzyms ist bei den untersuchten Spezies (HANSSON und THYSELL, 1968) unterschiedlich. Die Injektion von Heparin verursacht beim Meerschweinchen die Freisetzung von Diaminoxydase aus der Leber (BERNAUER et al., 1964; BUFFONI, 1966; GIERTZ et al., 1964; HAHN et al., 1969; SCHMUTZLER, 1966). Dieser

Effekt wurde auch beim Menschen (SCHMUTZLER, 1968; HANSSON et al., 1966; HANSSON, 1970) und Hund (SCHMUTZLER et al., 1966) nachgewiesen. Bei Ratte und Kaninchen erfolgte die heparininduzierte Freisetzung von Diaminoxydase in den Kreislauf ausschließlich aus dem Darm (HANSSON und THYSELL, 1968; KOBAYASHI et al., 1969; GLANZMANN und GLANZMANN, 1971).

Auf eine mögliche Schutzfunktion der freigesetzten Diaminoxydase gegenüber im Kreislauf zirkulierendem Histamin wiesen SCHMUTZLER et al. (1965) hin. Mit Heparin vorbehandelte Meerschweinchen überlebten den Histaminschock häufiger als nichtvorbehandelte Kontrolltiere. Im Plasma verursachte die durch Heparin freigesetzte Diaminoxydase eine raschere Abnahme der Histaminkonzentration. Diese beobachteten Schutzeffekte konnten durch die Gabe von Aminoguanidin aufgehoben werden. In die gleiche Richtung weisen Versuche von WERLE und SCHIRREN (1965), die durch exogene Zufuhr von gereinigter Erbsen-Diaminoxydase die Überlebensrate von Meerschweinchen im anaphylaktischen Schock signifikant steigern konnten.

Die in der vorliegenden Arbeit gefundene Verkürzung der Überlebenszeit nach Verschluss der Arteria mesenterica superior durch Aminoguanidin weist aufgrund der negativen Folgen des Ausfalls der Diaminoxydase ebenfalls auf eine Schutzfunktion des Enzyms während dieses speziellen Schockzustandes hin. Im Gegensatz zum anaphylaktischen Schock wird das Enzym jedoch nicht liberiert, da es trotz Verwendung eines hochempfindlichen Nachweisverfahrens weder im Plasma noch in der Perfusionsflüssigkeit der Darmgefäße zu einem Anstieg seiner Aktivität kam.

Die Verlängerung der Überlebenszeit durch die Perfusion von Mesenterialgefäßen ist wahrscheinlich auf eine Eliminierung von schädigenden Substanzen aus dem Kreislauf zurückzuführen,

von denen Histamin in der Perfusionsflüssigkeit nachgewiesen werden konnte.

7.4. Ausblick auf therapeutische Möglichkeiten bei intestinaler Ischämie:

Das Ziel der Behandlung des Mesenterialinfarktes ist die möglichst rasche Wiederherstellung der Darmdurchblutung. Ob die sofortige gefäßchirurgische Beseitigung des Verschlusses als einzige Maßnahme in allen Fällen die beste Therapie darstellt, muß bezweifelt werden, da es nach Wiederherstellung der Blutzirkulation häufig zur akuten Kreislaufinsuffizienz kommt. Die Länge des ischämischen Darmstückes und die Dauer der Ischämie sind für den Verlauf eines Mesenterialinfarktes von großer prognostischer Bedeutung. Handelt es sich um einen kurzen ischämischen Darmabschnitt, so sollte seine Resektion angestrebt werden.

Wenn dagegen ein Großteil des Dünndarmes hypoxisch geschädigt ist, kann aufgrund der dargestellten pathophysiologischen Veränderungen im ischämischen Darm folgendes Vorgehen erwogen werden:

Innerhalb der Ischämietoleranz, die beim Darm 2 - 3 Stunden beträgt, sollte die Revaskularisation unverzüglich durchgeführt werden.

Außerhalb des Zeitraumes der Ischämietoleranz ist nicht zu erwarten, daß der Darm durch die Zeitspanne, die zur Durchführung einer Perfusion vor der Revaskularisation benötigt wird, zusätzlich hypoxisch geschädigt wird. Die Perfusion könnte jedoch den Patienten weitgehend vor einem tödlichen Kreislaufversagen bewahren, soweit dies durch die Einschwemmung vasoaktiver Amine bedingt ist. Die Frage einer Resektion von nekrotischem Darm sollte erst in einer "second look-Operation" entschieden werden, die ca. 24 - 48 Stunden nach dem ersten Eingriff anzusetzen ist.

Die Diaminoxydase entfaltet bei der Darmischämie ihre Schutzfunktion wahrscheinlich nur in der Schleimhaut. Da Histamin jedoch im Kreislauf erscheint, wäre eine Freisetzung des Enzyms beim Arteria mesenterica superior-Schock durchaus wünschenswert. Die für die klinische Behandlung des Mesenterialinfarktes empfohlene Heparinisierung des Patienten unmittelbar nach Wiederherstellung der Darmdurchblutung beeinflusst möglicherweise außer durch den Eingriff in den Gerinnungsmechanismus auch durch Diaminoxydaseliberierung den Verlauf der Krankheit günstig. Die Herstellung größerer Mengen reiner Diaminoxydase zur Therapie der akuten intestinalen Ischämie ist eine Möglichkeit, die ebenfalls Überlegenswert erscheint. Es ist denkbar, daß durch die einmalige Applikation des Enzyms, sofern noch keine Antikörper vorhanden sind (!), die Überlebenschance der Patienten verbessert wird.

8. Zusammenfassung:

1. Die Prognose des akuten Mesenterialinfarktes ist auch heute noch, bedingt durch eine Letalität von ca. 90 %, äußerst schlecht.

Auch bei rechtzeitigem operativem Eingreifen sind die Patienten nach Wiederherstellung der Darmdurchblutung durch den Kreislaufzusammenbruch gefährdet. Dafür werden in zahlreichen Veröffentlichungen vasoaktive Substanzen, darunter auch Histamin, verantwortlich gemacht.

2. Diaminoxydase, ein Enzym, das Histamin durch oxidative Desaminierung inaktiviert, kommt im Dünndarm zahlreicher Spezies, darunter auch bei Mensch (0,3 - 6,2 mU/g), Hund (5,7 - 32,6 mU/g) und Kaninchen (1,5 - 12,6 mU/g) vor. Beim Kaninchen enthält von allen untersuchten Organen allein der Darm Diaminoxydase-Aktivität.

3. Das aus Kaninchendarm 100-fach angereicherte Enzym zeigte in Gegenwart seines bevorzugten Substrates Putrescin folgende Eigenschaften: pH-Optimum 6,8; optimal Substratkonzentration 0,8 mM; $K_m = 1,4 \times 10^{-4} M$; Hemmung durch Aminoquanidin ($ID_{50} = 8 \times 10^{-7} M$); nur geringe Hemmung durch Parqylin.

Das Enzym erwies sich somit als eine klassische Diaminoxydase.

4. In vivo verkürzte die Verabreichung des spezifischen Diaminoxydase-Hemmstoffes Aminoquanidin die Überlebenszeit von Kaninchen in der Frevaskularisationsphase nach Arteria mesenterica superior-Verschluß dosisabhängig und signifikant ($p < 0,005$). Dieser Effekt könnte durch die Hemmung der Diaminoxydase und den dadurch bedingten Ausfall ihrer Schutzfunktion gegenüber Histamin verursacht sein.

5. Eine Perfusion der Mesenterialgefäße vor Revaskularisation des ischämischen Darmes verlängerte die Überlebenszeit der Versuchstiere signifikant ($p < 0,005$). Im Perfusat konnte Histamin (44 - 508 ng/ml) nachgewiesen werden, nicht jedoch Diaminoxydase-Aktivität. Die günstige Wirkung der Perfusion beruht wahrscheinlich auf einer Eliminierung von toxisch wirkenden Substanzen, darunter von Histamin, aus dem Kreislauf.

6. Im Zusammenhang mit dem zeitlichen Ablauf des Mesenterialinfarktes, bei dem zwischen Initialstadium, Intervallstadium und Endstadium unterschieden wird, werden aufgrund der Schutzfunktion der Diaminoxydase und der günstigen Wirkung der Perfusion zusätzliche therapeutische Möglichkeiten erwogen.

9. Literatur:

- ALFTHAN, O., LEMPINEN, M., MUSTALA, O., PENTTILA, A.:
Changes in blood and intestinal 5-Hydroxytryptamine
content during experimental obstruction of the mesenteric artery.
Ann. Med. Exp. Fenn. 46: 511-515 (1968).
- ALFTHAN, O., LEMPINEN, M., MUSTALA, O., PENTTILA, A.:
Blood and gastrointestinal 5-Hydroxytryptamine and
concentration and urinary 5-Hydroxyindolacetic acid
secretion in experimental obstruction of small intestine.
Ann. Med. Exp. Fenn. 47: 258-290 (1969).
- ALLGÖWER, M.:
Mesenterialinfarkt: Erfolgreiche Entfernung eines
arteriellen Thrombus ohne Darmresektion.
Helv. chir. Acta 1: 43-45 (1963).
- ALLGÖWER, M. und GRUBER, U.F.:
Die Rolle von Leber und Darm im Schock.
Schweiz. med. Wschr. 95: 1087-1092 (1965).
- ALTURA, B.M., THAW, C. und HERSHEY, S.G.:
Role of bacterial endotoxins in intestinal ischemic
(SMA) shock.
Experimentia 22: 786 (1966).
- AMURE, B.O. und GINSBURG, M.:
Inhibitors of histamine catabolism and the action
of gastrin in the rat.
Brit. J. Pharmacol. 23: 476 (1964).
- ANTWEILER, H. und GHO, C.:
Histamin, Serotonin und Kininogen im Schock nach
intravenöser Quarzstaubinjektion bei Ratten.
Int. Arch. Arbeitsmed. 27: 349-360 (1971).
- ARGENTO-CERÙ, M.P., SARTORI, C. und ANTUORI, F.:
Diamine oxidase in rabbit liver.
1. Assay conditions and subcellular localization.
Eur. J. Biochem. 34: 369-374 (1973).
- ARGENTO-CERÙ, M.P., SARTORI, C. und ANTUORI, F.:
Diamine oxidase in rabbit liver.
2. Submicrosomal distribution.
Eur. J. Biochem. 34: 375-382 (1973).

- ARUNSLAKSHANA, O., MORGAN, J.L. und SCHILD, H.O.:
Potentiation of pharmacological effects of histamine
by histaminase inhibitors.
J. Physiol. 123: 32-54 (1954).
- ARVY, L. und QUIVY, D.:
Relation entre la richesse en labrocytes et la
teneur en histamine des divers segments du tube
digestif chez le chien.
C.F. Soc. Biol. (Paris) 149: 658-663 (1955).
- AXELROD, J.:
Metabolism of epinephrine and other sympathico-
mimetic amines.
Physiol. Rev. 39: 751 (1959).
- BAEZ, S., HERSHEY, S.G. und ROVENSTINE, E.A.:
Vasotropic substances in blood in intestinal ischemic
shock.
Amer. J. Physiol. 200: 1245-1250 (1961).
- BARDSLEY, W.G. und HILL, C.M.:
A study of the substrate-binding site in hog kidney
diamine oxidase.
Biochem. Biophys. Res. Commun. 41: 1068-1070 (1970).
- BARGER, C. und DALE, H.H.:
Beta iminazolylethylamine, a depressor constituent
of intestinal mucosa.
J. Physiol. (London) 41: 499-503 (1910/11).
- BEAUMARIAGE, M.L. und LECOMTE, J.:
Irradiation par rayons et liberation de l'histamine
tissulaire.
Arch. int. Pharmacodyn. 116: 257-260 (1958).
- BERCAN, J.J., GILLILAND, V., TROOP, Ch. und ANDERSON, M.:
Hyperkaliaemia following intestinal revascularisation.
JAMA 187: 117-119 (1964).
- BERGAN, J.J., PAID, S.P. und CONN, J.:
Systemic effects of intestinal revascularisation.
Amer. J. Surg. 117: 235-241 (1969).
- BLRCERET, B., BLASCHKO, H. und HAWES, R.:
Occurrence of an amine oxidase in horse serum.
Nature (London) 180: 1127-1128 (1957).
- PEPGMFIER, H.:
Methoden der enzymatischen Analyse.
2. ed. (Verlag Chemie 1970).

BERNAUER, W., GIERTZ, H., HAHN, F., SCHMUTZLER, W.,
SESEKE, G. und SIEVERS, B.U.:

Zum Mechanismus der Histaminaseaktivierung im
anaphylaktischen Schock.

Naturwissenschaften 51: 412-413 (1964).

BINSWANGER, J. und STUCKI, P.:

Angina intestinalis und Intestinalinfarkt bei
Aorteninsuffizienz

Cardiologia (Basel) 44: 193 (1964)

BJURÖ, T., WESTLING, H. und WETTERQUIST, H.:

Action of thyreoid hormones on histamin formation
in the rat.

Brit. J. Pharmacol. 17: 479 (1961).

BLAKEMORE, A.H.:

Portocaval anastomosis for portal hypertension.
Surgery 99: 26 (1949).

BLASCHKO, H., RICHTER, D. und SCHLOSSMANN, H.:

The oxydation of adrenalin and other amines.

Biochem. J. 31: 2187-2196 (1937).

BLASCHKO, H. und HAWKINS, J.:

Enzymic oxidation of aliphatic diamines.

Brit.J. Pharmacol. 5: 625-632 (1950).

BLASCHKO, H.:

Amine oxidase and amine metabolism.

Pharmacol. Rev. 4: 415-453 (1952).

BLASCHKO, H., FRIEDMANN, P.J., HAWES, R. und NIELSSON, N.:

The amine oxidases of mammalian plasma

J. Physiol. 145: 384-404 (1959).

BLATTBERG, B. und LEVY, M.N.:

Formation of a reticulo-endothelial-depressing
substance in the ischemic intestine

Amer. J. Physiol. 203: 867-869 (1962).

BLATTBERG, B. und LEVY, M.N.:

Mechanism of depression of reticulo-endothelial-
system in shock.

Amer.J.Physiol. 203: 111-113 (1962 b).

BLATTBERG, B. und LEVY, M.N.:

A humoral reticulo-endothelial-depressing
substance in shock.

Amer. J. Physiol. 203: 409-411 (1962 c).

BLATTBERG, B. und LEVY, M.N.:

Reticulo-endothelial-depression with superior
mesenteric artery occlusion.

Amer. J. Physiol. 204: 899-902 (1963)

- BLATTBERG, B. und LEVY, M.N.:
Some properties of the reticulo-endothelial-
depressing substance of the dog.
Amer. H. Physiol. 210: 312-314 (1966)
- BLÜMEL, G.:
Über die Freisetzung von biologisch aktiven
Polypeptiden im Schock.
Langenb. Arch. klin. Chir. 319: 981-987 (1967)
- BOUNOUS, G., HAMPSON, G.L. und GURD, F.N.:
Regional blood flow and oxygen consumption in
experimental hemorrhagic shock.
Arch. Surg. 87: 340-354 (1963).
- BOUNOUS, G. und HOPE Mc ARDLE, A.:
Release of intestinal enzymes in acute mesenteric
ischemia.
J. Surg. Research. 9: 339-346 (1969).
- BOVET, D. und BOVET-NITTI, F.:
Médicaments du système nerveux végétatif.
S. Karger Basel 1948.
- BROOKS, D.H. und CAREY, L.C.:
Base deficit in superior mesenteric artery
occlusion, an aid in early diagnosis.
Ann. Surg. 117: 352-356 (1973).
- BROWN, D.D., TOMCHICK, R. und AXELROD, J.:
The distribution and properties of a histamine-
methylating enzyme.
J. biol. Chem. 234: 2948-2950 (1959).
- BUFFONI, F.:
Histaminase and related amine oxidase.
Pharmacol. Rev. 18: 1163-1199 (1966).
- BURKARD, W.:
Contribution à l'étude de l'histaminase.
Foulon, R. Paris 1954.
- BURKARD, W., GEY, K.F. und PLETSCHER, A.:
Inhibition of diamine in vivo by hydrazinederivates.
Biochem. Pharmacol. 3: 249-255 (1960).
- BURRI, C. und ALLGÖWER, M.:
Intestinale Faktoren im haemorrhagischen Schock.
Schweiz. med. Wschr. 95: 808-812 (1965 a).
- BURRI, C. und ALLGÖWER, M.:
Intestinale Faktoren im Verbrennungsschock.
Z. ges. exp. Med. 139: 189-199 (1965 b).

- BURRIS, M.B. und ARROSMITH, W.R.:
Vascular complications of polycythemia vera:
Study of 68 cases.
Surg.Clin.N.Amer. 33: 1023-1028 (1953).
- BURTON, A.C.:
Physiologie und Biophysik des Kreislaufs.
Schattauer Verlag Stuttgart-New York 1969.
- BÜCHNER, F.:
Allgemeine Pathologie.
Urban + Schwarzenberg, München-Berlin 1959.
- BÜLBRING, E. und CREMA, A.:
The action of 5-hydroxytryptamine, 5-hydroxy-
tryptophan and reserpine on intestinal peristalsis
in anaesthetized guinea-pigs.
J.Physiol. 146: 29-53 (1959).
- CAMERON, G.R. und KHANNA, S.D.:
Regeneration of intestinal villi after
extensive mucosal infarction.
J.Path. Bact. 77: 505 (1959).
- CAMPBELL, K.N., HARRIS, B.M. und COLLER, F.A.:
Follow-up study of patients with thromboangitis
obliterans (Buerger's Disease).
Surgery 26: 1003-1013 (1949).
- CANNON, W.B.:
Traumatic shock.
New York: Appleton Century 1923.
- CARLSTEN, A.:
On the sources of the histaminase present in
thoracic duct lymph.
Acta Physiol.Scand . 20: Suppl. 5-26 (1950).
- CARTER, D. und EINHEBER, A.:
Intestinal ischemic shock in germ-free-animals.
Surg.Gynec.Obstetr. 122: 66-67 (1966).
- CARUCCI, J.J.:
Mesenteric vascular occlusion.
Amer.J.Surg.85: 47-54 (1953).
- CAULDWELL, E.W. und ANSON, B.J.:
Visceral branches of abdominal aorta: Topographical
relationship.
Amer.J.Anat. 73: 27-57 (1943).

- CAVALLI-SFORZA, L.:
Biometrie
Grundzüge biologisch-medizinischer Statistik.
G.Fischer Verlag Stuttgart 1972.
- CARIDIS, D.T., CUEVAS, P. und FINE, J.:
Treatment of acute ischemia of the intestine
by peritoneal lavage in the rabbit.
Surg. Gynec. Olstet. 135: 199-202 (1972).
- COHEN, S.S. und BARON, M.E.:
Thromboangitis obliterans with special reference
to its abdominal manifestation.
New Engl. J.Med. 214: 1275-1279 (1936).
- COHNHEIM, J.F.:
Untersuchungen über die embolischen Prozesse.
Berlin: A. Hirschwald 1872.
- CONWAY, E.J.:
Micro-diffusion analysis and volumetric error.
London 2nd edition 1947.
- CORDAY, E., IRVING, D.W., GOLD, H., BERNSTEIN, H. und
SKELTON, R.B.T.:
Mesenteric vascular insufficiency: Intestinal
ischemia induced by remote circulatory disturbances.
Amer.J.Med. 33: 365-376 (1962).
- COTZIAS, G.C. und DOLE, V.P.:
The activity of histaminase in tissues.
J. Biol. Chem. 196: 235-242 (1952).
- CRUVEILHIER, J.C.:
Anatomie pathologique du corps humain.
T. 1-2. Paris: Baillière 1829/42.
- DAVID, H. und UERLINGS, D.:
Elektronenmikroskopische Befunde am Dünndarm des
Kaninchens nach Gefäßunterbindung.
Exp.Path. 1: 30-44 (1967).
- DAVISON, A.N.:
Pyridoxalphosphate as coenzyme of diamine oxidase.
Biochem. J. 64: 546-548 (1956).
- DANFORTH, D.N. und GORHAM, F.:
Placental histaminase.
Amer.J.Physiol. 119: 294-295 (1937).
- DE MUTH, W.E. jr., FITTS, W.T. jr. und PATTERSON, L.T.:
Mesenteric vascular occlusion.
Int.Abstr. Surg. 108: 209-223 (1959).

- DE MUTH, W.E. jr.:
Mesenteric vascular occlusion in children.
JAMA 179: 13c (1962).
- DENCK, H.:
Erfolgreiche Embolektomie aus der Arteria
mesenterica superior.
Klin.Med. 17: 287-291 (1962).
- DOUGLAS, W.W., FELDBERG, W., PATON, W.D.M. und SCHACHTER, M.:
Distribution of histamine and substance P in the
wall of the dog's digestive tract.
J. Physiol. (London) 115: 163-176 (1951).
- DUNPHY, J.E. und ZOLLINGER, R.:
Mesenteric vascular occlusion.
New Engl. J.Med. 211: 708-711 (1934).
- EDLBACHER, S. und ZELLER, A.:
Über den enzymatischen Abbau des Histamins.
Helv.chir.acta. 20: 717-726 (1937).
- ELLIOT, J.W.:
Operative relief of gangrene of intestine due
to occlusion of mesenteric vessels.
Ann. Surg. 21: 9-23 (1895).
- EMMERMANN, H.:
Die Revascularisierung der Mesenterialarterie.
Chirurg 37: 349-351 (1966).
- EVANS, W.E. und DARIN, J.C.:
Effect of enterectomy in endotoxin shock.
Surgery 60: 1026-1029 (1966).
- FABER, J.:
Die Embolie der Arteria mesenterica superior.
Virchow's Arch.Path.Anat. 16: 527 (1875).
- FARA, J. und HAGLUND, U.:
Release of Serotonin from the small intestine
following hypotension in the cat.
Eur.Surg. Res. 5: 152-161 (1973).
- FASTH, S. und HULTËN, L.:
The effect of bradykinin on intestinal motility and
blood flow.
Acta Chir.Scand. 139: 699-705 (1973 a).
- FASTH, S. und HULTËN, L.:
The effect of bradykinin on the consecutive vascular
sections of the small and large intestine.
Acta. Chir.Scand. 139: 707-715 (1973 b).

- FEIFFEL, G. LORENZ, W., HUHN, A. und ZBORALSKI, B.:
Die Bedeutung von Histamin bei der Pathogenese
akuter Erosionen im Rattenmagen.
Res. exp. Med. 157: 206-207 (1972).
- FICARRA, B.J.:
Mesenteric vascular occlusion: Presentation of
15 cases.
Amer. J. Surg. 66: 168-177 (1944).
- FINE, J.:
Host resistance to bacteria and to bacterial toxins
in traumatic shock.
Ann. Surg. 142: 361-371 (1955).
- FINE, J.:
The role of the intestine in traumatic shock.
Amer. J. Gastroent. 29: 596-603 (1958).
- FOUTS, J.R., BLANKSMA, L.A., CARBON, J.A. und ZELLER, E.A.:
Amine oxidases XIII. monoamines as substrates of diamine
oxidase.
J. Biol. Chem. 225: 1025-1031 (1957).
- FUNOVICS, J. und WOLNER, E.:
Experimentelle Untersuchungen zur funktionellen
Insuffizienz der Arteria mesenterica superior.
Langenbecks Arch.klin. Chir. 330: 159-173 (1971).
- FUNOVICS, J., GÖSSLACHER, H. SLANY, J. und WOLNER, E.:
Klinische und experimentelle Befunde bei funk-
tionellen abdominalen Durchblutungsstörungen.
Wiener klin. Wschr. 84: 556-560 (1972).
- GAMBELL, K.N., HARRIS, B.M. und COLLIER, F.A.:
Follow-up study of patients with thromboangitis
obliterans (Buerger's Disease).
Surgery 25: 1003-1013 (1949).
- GARVIN, E.J.:
Mesenteric vascular occlusion complicating thrombo-
angitis obliterans.
Amer. J. Surg. 74: 211-215 (1947).
- GEN, M., KÄMMERER, K. und NEEF, H.:
Verschluß der drei unpaaren Eingeweidearterien
ohne klinische Symptomatik.
Dtsch.med.Wschr. 97: 197-199 (1972).
- GESSLER, R.M., MATSUDA, M. und DRAGSTEDT, C.A.:
Observations on the histaminolytic activity of
dog thoracic duct lymph.
J. Pharmacol. exp.Therap. 116: 356-365 (1956)

- GIERTZ, H., HAHN, F., SCHMUTZLER, W. und SESEKE, G.:
Histaminaseaktivierung durch Heparin und Protamin-
sulfat bei Meerschweinchen.
Klin.Wschr. 42: 1034-1035 (1964).
- GISSLER, R., HOFFMANN, K. und HEBERER, G.:
Akute und chronische Verschlüsse der Visceralarterien.
Dtsch.med.Wschr. 98: 1112-1118 (1973).
- GLANZMANN, Ch. und GLANZMANN-ZAPEL, I.:
Histaminasefreisetzung beim Kaninchen durch Heparin,
andere Polyanionen und Protamin.
Naunyn-Schmiedebergs Arch.Pharmak. 268: 434-445 (1971).
- GLOTZER, J.D. und SHAW, R.S.:
Massive bowel infarction: Autopsy study assessing
potentialities of reconstructive vascular surgery.
New. Engl. Med. 260: 162-167 (1959).
- GOERTTLER, K., PFIEGER, H. und ZAHN, D.G.H.:
Lokalisation arteriosklerotischer Schäden an den
grossen Eingeweideschlagadern und begünstigende
Wandfaktoren.
Verh.Dtsch.Ges.Path. 53: 441-447 (1969).
- GOLDSTEIN, A., ARONOW, L. und KALMAN, S.M.:
Principles of drug action.
The base of pharmacology.
Harper u.Row, Publishers, New York, Evanston and
London 1969.
- GOODING, R. und COUCH, R.:
Mesenteric ischemia without vascular occlusion.
Arch.Surg. 85: 186-191 (1962).
- GORDON, G.R. und PETERS, J.H.:
Plasma histaminase activity in various mammalian
species.
A rapid method of assay.
Proc.Soc.exp.Biol.Med. 124: 399-404 (1967).
- GORYACHENKOVA, E.V.:
On the nature of the active centers of diamine
oxidase (histaminase).
Biochimia 21: 247-251 (1956 a).
- GORYACHENKOVA, E.V.:
On the mode of action of diamine oxidase
(histaminase).
Biochimia 21: 322-328 (1956 b).
- GORYACHENKOVA, E.V. und USPENSKAIA, V.D.:
Biochimia 23: 199 (1958) (Engl. Übersetzung)

- GREEN, H.D. und KEPCHAR, J.H.:
Control of peripheral resistance in major systemic
vascular bds.
Physiol. Rev. 39: 617-686 (1959).
- GREEN, A.L.:
The inhibition of monoamine oxidase by arylalkylhydrazines.
Biochem. J. 84: 217-223 (1962).
- GREEN, A.L.:
Studies on the mechanism of inhibition of monoamine-
oxidase by hydrazine derivatives.
Biochem. Pharmacol. 13: 249-261 (1964).
- GRUBER, U.F.:
Intestinale Faktoren im Schock: Darmtoxine.
Langenbecks Arch.klin.Chir. 319: 909-925 (1967).
- GUGGENHEIM, M. und LOEFFLER, W.:
Das Schicksal proteinogener Amine im Tierkörper.
Biochem. Z. 72: 325-350 (1916).
- GUMRICH, H.:
Die operative Behandlung des Mesenterialinfarktes.
Langenbecks Arch.klin.Chir. 308: 229-232 (1964).
- HAEGER, K. und KAHLSON, G.:
Distribution of histamine and histaminase in the
gastrointestinal mucosa of fed and starved cats.
Acta. Physiol. Scand. 25: 230-242 (1952 a).
- HAEGER, K., JACOBSON, D. und KAHLSON, G.:
The levels of histaminase and histamine in gastro-
intestinal mucosa and kidney of the cat deprived of
the hypophysis or the adrenal glands.
Acta Physiol. Scand. 25: 243-254 (1952 b).
- HAHN, F., KRETZSCHMAR, R., TESCHENDORF, H.J. und MITZE, R.:
Role of Histaminase (Diamine oxidase) in disappearance
of plasma histamine in anaphylaxis and after histamine
injection.
Int. Arch. Allergy 39: 449-458 (1970).
- HAHN, F. und Mészáros, E.:
Effekt of heparin, protamine sulfate and antigen on
histaminase (Diamine oxidase) activity of the
guinea-pig liver.
Arch. int. Pharmacodyn. 180: 195-205 (1969).
- HAMILTON, M.D., BARNETT, A.J. und LOWE, T.E.:
Ischemic episodes in cardiac failure: acute arterial
insufficiency with and without structural blockage.
Med. J. Aust. 2: 93-96 (1955).
- HANSSON, R., HOLMBERG, C.G., TIBBLING, G., TRYDING, N.,
WESTLING, H. und WETTERQUIST, H.:
Heparin-inducend diamine oxidase increase in human
blood plasma.
Acta med. Scand. 180: 533-536 (1966).

- HANSSON, R. und THYSELL, H.:
Diamine oxidase in blood plasma in some vertebrates and anondonta cygnea before and after injection of heparin.
Acta Physiol. Scand. 74: 533-542 (1968).
- HANSSON, R. und THYSELL, H.:
The effect of heparin and some releated agents on diamine oxidase in rabbit blood plasma.
Acta Physiol. Scand. 78: 539-546 (1970).
- HANSSON, R., und SUNDSTRÖM, G.:
Diamine oxidase (Histaminase) and heparin inhibition of gastric secretion in man.
Scand.J.clin.Invest. 26: 263-269 (1970).
- HANSSON, R. und THYSELL, H.:
Heparin-induced increase of diamine oxidase in lymph and blood plasma of rat, guinea-pig and rabbit.
Acta Physiol.Scand. 81: 208-214 (1971).
- HARDY, J.D. und ALICAN, F.:
Ischemic gangrene without major organic vascular occlusion.
Surgery 50: 107-114 (1961).
- HARJOLA, P.T. und LATHIHARJU, A.:
Celiac axis syndrome.
Amer.J.Surg. 115: 864-869 (1968).
- HARE, M.L.C.:
Tyramine oxidase I. A new enzyme system in liver.
Biochem. J. 22: 968-979 (1928).
- HEBERER, G., GIESSLER, R. und MARQUARDT, H.:
Zur Erkennung und Behandlung von Bauchaortenaneurysmen: Erfahrungsbericht über 100 Kranke in 11 Jahren.
Dtsch.med.Wschr. 94: 699-708 (1969).
- HEBERER, G. und GIESSLER, R.:
Angina intestinalis
Diagnostik und Wiederherstellungschirurgie
Fortschr.Med. 88: 381-384 (1970).
- HEBERER, G., Dostal, G. und HOFFMANN, K.:
Zur ERkennung und operativen Behandlung der chronischen Mesenterialarterieninsuffizienz.
Dtsch.med.Wschr. 97: 750-757 (1972).
- HERSHEY, S.G., BAEZ, S. und ROVENSTINE, E.A.:
Intestinal ischemic shock in normal and dibenzyline protected dogs.
Amer. J. Phsyiol. 200: 1239-1244 (1961).

HERSHEY, S.G. und ALTURA, B.M.:

Behandlung des Schocks durch Beeinflussung der
peripheren Zirkulation mit vasoaktiven Wirkstoffen:
eine mikrozirkulatorische Basis für die Therapie.
Schweiz.med.Wschr. 96: 1467-1471 + 1516-1522 (1966).

HINSHAW, L.B., GILBERT, R.P., KUIDA, H. und VISSCHER, M.B.:

Peripheral resistance changes and blood pooling
after endotoxin in eviscerated dogs.
Amer. J. Physiol. 195: 631-634 (1958).

HINSHAW, L.A., VICK, J.A., CHARLSON, C.H. und FAN, Y.L.:

Role of histamine in edotoxin shock.
Proc. Soc. exp. Biol. 104: 379-381 (1960).

HINSHAW, L.B. Jordan, M.M. und VICK, J.A.:

Mechanism of histamine release in endotoxin shock.
Amer. J. Physiol. 200: 987-989 (1961 a).

HINSHAW, L.B., JORDAN, M.M. und VICK, J.A.:

Histamine release and endotoxinshock in the primate.
J. clin. Invest. 40: 1631-1637 (1961 b).

HOFFMANN, F.G., ZIMMERMANN, S.L. und CARDWELL, E.S. jr.:

Massive intestinal infarction without vascular
occlusion associated with aortic insufficiency.
New Engl. J. Med. 263: 436-440 (1960).

HUBER, F.B.:

Der akute Mesenterialgefäßverschluss.
Schweiz.med.Wschr. 99: 711-715 (1969).

JACKSON, B.B.:

Occlusion of superior mesenteric artery.
Springfield: Charles C. Thomas, Publisher 1963.

JANOFF, A., NAGLER, A.L. BAEZ, S. und ZWEIFACH, B.W.:

Pathogenesis of experimental shock. A lethal factor
in the blood of rabbits following occlusion of the
superior mesenteric artery.
J. Exp. Med. 114: 205-216 (1961).

JENSON, C.B. und SHMITH, G.A.:

Clinical study of 51 cases of mesenteric infarction.
Surgery 40: 930-937 (1956).

KANGWALKLAI, K., SAADAT, S., BELLA, E. und ENQUIST, I.:

Space studies during occlusion of the superior
mesenteric artery and upon its release.
Surg.Gyn. + Obstetr. 137: 263-266 (1973).

- KAPELLER-ADLER, R.:
The effect of sex hormones on histaminase
in: " Histamine ".
Ciba Found.Symp.pp.272-277 Churchill,
London 1956.
- KAPELLER-ADLER, R.:
The isolation of imidazole acetaldehyde as the
only metabolite of the action in vitro of placental
histaminase on histamin.
Biochem.Biophys.Acta. 37: 527-530 (1960).
- KAPELLER-ADLER, R. und MAC FARLANE, H.:
Purification and identification of hog kidney
histaminase.
Biochem.Biophys. Acta 67: 542-565 (1963).
- KAPELLER-ADLER, R.:
Histamine catabolism in vitro and in vivo.
Fed.Proc. 24: 757-765 (1965).
- KAPELLER-Adler, R.:
Amine oxidase and methods for their study.
Wiley-Interscience
A Division of John Wiley + Sonn, New York, London,
Sydney, Toronto 1970.
- KASHANI, M., KHOYI, M.A., ZENDEHROUH, R., ZAHRAI, M. und
JAHANSOZE, B.:
The effect of histamine on the plasma-potassium level
and electro-cardiogramm of dogs.
J.Med. 3: 103-108 (1972).
- KESSLER, M.:
Normal and critical O₂ supply of the liver in:
Lübbers, D.W., Luft, U., Oxygentransport in blood
and tissue.
Thieme, Stuttgart 1967 (242-251).
- KELAN, M. und ZWEIFACH, Z.W.:
Influence of partial and complete evisceration on
the action of drugs protecting against lethal hemorrhage.
Surg.Gyn. + Obstetr. 99: 707-712 (1954).
- KHANNA, S.D.:
An experimental study of mesenteric occlusion.
J. Path. Bact. 77: 575-590 (1959).
- KIM, K.S., BACKUS, B., HARRIS, M. und ROURKE, P.:
Distribution of diamine oxidase and imidazol-N-
methyltransferase along the gastrointestinal tract.
Comp. Biochem. Physiol. 31: 137-145 (1969).

KLASS, A.A.:

Embolectomy in acute mesenteric occlusion.
Ann. Surg. 134: 913-917 (1951).

KLASS, A.A.:

Acute mesenteric arterial occlusion: Restoration
of blood-flow by embolectomy.
J. Int. Coll.Surg. 20: 687-694 (1953).

KOBAYASHI, Y. und IVY, A.C.:

Histamine metabolizing activity of dog stomach
and intestine.
Amer. J. Physiol. 195: 525-527 (1958).

KOBAYASHI, Y. und IVY, A.C.:

Histamine metabolizing activity of the stomach
and intestine of the rat.
Amer. J.Physiol. 196: 835-836 (1959).

KOBAYASHI, Y., KUELIAN, J. und MANDSLEY, D.V.:

Release of diamine oxidase by heparin in the rat.
Biochem. Pharmacol. 18: 1585-1591 (1969).

KOBOLD, E.E. und THAL, A.P.:

Quantitation and identification of vasoactive
substances liberated during various types of
experimental and clinical intestinal ischemia.
Surg. Gyn. + Obstetr. 117: 315-322 (1963).

KOEDA, T.:

Distribution of Histaminase and comparison of the
assay methods.
Nippon Yakurigaku Zasshi 56: 1093-1102 (1960).

KOHN, H.I.:

Tyramine oxidase.
Biochem. J. 31: 1693-1704 (1937).

KRIESMANN, A.:

Die Eingeweidearterien und ihre Kollateralen.
Dtsch.Röntgenkongr. 48: 51-53 (1967).

KUSCHE, J., RICHTER, H., HESTERBERG, R., SCHMIDT, J. und
LORENZ, W.:

Comparison of the ¹⁴C-Putrescin Assay with the NADH-Test
for the determination of diamine oxidase: Description
of a standard procedure with a high precision and an
improved accuracy.
Agents and Actions 3: 148-156 (1973).

KUSCHE, J., RICHTER, H., SCHMIDT, J., HESTERBERG, R.,
SPECHT, CH. und LORENZ, W.:

Intestinal diamine oxidase (DAO): Isolation,
substrate specificity and pathophysiological
significance.

Agents and Action 3: 182-183 (1973 a).

KUSCHE, J., RICHTER, H., FRIEDRICH, A., SCHMIDT, J.,
HESTERBERG, R. und LORENZ, W.:

DAO in the small intestine of rabbits: Separation
from soluble MAO and alteration of the activity
by intestinal ischemia.

Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmak. Suppl. (1974)
in press.

KUSCHE, J., RICHTER, H., SCHUHMAN, Th., SCHMIDT, J. und
LORENZ, W.:

Diamine oxidase, histamine and histidine in the
small intestine after experimental ischaemia.

Journal de Pharmacology Vol. 3: 526 (1972).

LAHIRI, S.C. und BASU, A.:

Experimental model for the study of tissue
histaminase activity after - in vitro - injury.

Bull. Calcutta School Trop.Med. 18: 72-73 (1970).

LAUFMANN, H. und SCHEINBERG, S.:

Arterial and venous mesenteric occlusion:
Analysis of 44 cases.

Amer. J. Surg. 58: 84-92 (1942).

LAUFMANN, H., NORA, P.F. und MITTELPUNKT, A.I.:

Mesenteric blood vessels: Advances in surgery
and physiology.

Arch. Surg. 88: 1021-1044 (1964).

LEDERER, B. und SAUER, H.:

Zum Verhalten des Darmes nach vorübergehender
Kreislaufunterbrechung.

Verh. dtsch. Ges.Patholog. 53: 195-197 (1969).

LEFER, A.M., Cowgill, R., MARSHALL, F.E., HALL, L.M. und
BRAND, E.D.:

Characterization of a myocardial depressant factor
present in hemorrhagic shock.

Amer. J. Physiol. 213: 492-498 (1967).

LEFER, A.M. und MARTIN, J.:

Origin, of myocardial depressant factor in shock.

Amer. J. Physiol. 218: 1423-1427 (1970).

LILLEHEI, R.C.:

The intestinal factor in irreversible hemorrhagic
shock.

Surgery 42: 1043-1054 (1957).

LILLEHEI, R.C. und MAC LEAN, L.D.:

The intestinal factor in irreversible endotoxin shock.
Ann. Surg. 148: 513-525 (1958).

LILLEHEI, R.C., COOTT, B. und MILLER, F.A.:

Physiological response of small bowel of dog to ischemia including prolonged in vitro preservation of bowel with successful replacement and survival.
Ann. Surg. 150: 453-560 (1959).

LINDBERG, S.:

¹⁴C-Histamine elimination from the blood of pregnant and non-pregnant women with special reference to the uterus.
Acta obstetr. gynec. scand. 62: (Suppl. 1) 1-25 (1963 a).

LINDBERG, S., LINDELL, S.E. und WESTLING, H.:

The metabolism of ¹⁴C-labelled histamine injected into the umbilical artery.
Acta obstetr. gynec. scand. 62: (Suppl. 1) 35-48 (1963 b).

LINDBERG, S., LINDELL, S.E. und WESTLING, H.:

Formation and inactivation of histamine by human foetal tissues in vitro.
Acta obstetr. gynec. scand. 62: (Suppl. 1) 49-58 (1963 c).

LINDELL, S.E. und WESTLING, H.:

Potentiation by histamine inhibitors of the blood pressure responses to histamine in cats.
Acta Physiol. Scand. 37: 307-323 (1956).

LINDELL, S.E. und WESTLING, H.:

Histamine metabolism in man.
In: Histamine and Antihistamines.
Handbuch der experimentellen Pharmakologie
Eichler, O. und Farah, A. (Eds.) Springer-Verlag
Berlin-Heidelberg-New York, S. 734-788 (1966).

LINDELL, S.E.:

Effects of histaminase inhibitors on the blood pressure responses in dogs to histamine injected into the renal artery.
Acta Physiol. Scand. 41: 168-186 (1957).

LINEWEAVER, H. und BURK, D.:

The determination of enzyme dissociation constants.
J. Am. Chem. Soc. 56: 658 (1934).

LITTEN, M.:

Über die Folgen des Verschlusses der Arteria mesaraica superior.
Virchow Arch. Path. Anat. 63: 289-321 (1875).

- LONGERBEAM, J.K., LILLEHEI, R.C., SCOTT, W.P. und
POSTINFERC, J.C.:
Visceral factors in shock.
J. Amer. med. Ass. 181: 878-883 (1962).
- LORENZ, W., KUSCHE, J. und WEPLE, E.:
Über eine neue Methode zur Bestimmung der Diaminoxy-
dase-Aktivität.
Hoppe-Sevlers Z. physiol. Chemie 348: 561-567 (1967).
- LORENZ, W., KUSCHE, J., HAHN, F. und WEPLE, E.:
Determination of activity of diamine oxidases, urease
and histidine-ammonia-lyase by enzymatic assay of ammonia.
Z. Anal. Chem. 243: 259-263 (1968).
- LORENZ, W., KUSCHE, J. und WERLE, E.:
Diaminoxidase, Methoden der enzymatischen Analyse.
2. ed (Ed. F.U. Bergmeyer) Verlag Chemie (1970) p. 630.
- LORENZ, W., BARTH, H., KUSCHE, J., REIMANN, H.J., SCHMAL, A.,
MATEJKA, E., MATHIAS, Ch., HUTZEL, M. und WERLE, E.:
Histamine in the pig: Determination, distribution, re-
lease and pharmacological actions.
Europ. J. Pharmac. 14: 155-175 (1971).
- LORENZ, W., REIMANN, H.J., BARTH, H., KUSCHE, J., MEYER, R.,
DOENICKE, A. und HUTZEL, M.:
A sensitive and specific method for the determination
of histamine in human whole blood and plasma.
Hoppe Sevlars Z. Physiol. Chem. 353: 911-920 (1972).
- LORENZ, W., MATEJKA, E., SCHMAL, A., SEIDEL, W., REIMANN, H.J.,
UHLIG, R. und MANN, G.:
A phylogenetic study on the occurrence and distribution
of histamine in the gastro-intestinal tract and other
tissues of man and various animals.
Comp. gen. Pharmac. 4: 229-250 (1973).
- LORENZ, W. und WERLE, E.:
Vorkommen, Verteilung und subzelluläre Lokalisation
von Histamin im menschlichen, tierischen und pflanz-
lichen Organismus.
International Encyclopedie of Pharmacology and Thera-
peutics.
Ed.: R. Maxwell, Pergamon Press Oxford (in press).
- LORENZ, W. und PFLEGER, K.:
Stoffwechsel und physiologische Funktion von Histamin
im Magen.
Klin. Wschr. 46: 57-71 (1968).

- LORENZ, W., EARTH, H., KUSCHE, J., TROIDL, H., ROHDE, H.,
SCHMAL, A., NIEMFYER, I., NUSIMÉ, H., STENNER, W.
und FRIDRICH, A.:
Metabolism of histamine in the gastric mucosa
(noch nicht veröffentlichter Vortrag).
- LORENZ, W., KUSCHE, J. und WERLE, E.:
Diaminoxidase.
In: Handbuch der enzymatischen Analyse.
Ed. H.U. Berömeyer, Verlag Chemie 1970.
- LORENZ, W., BENESCH, L., BARTH, H., MATJEKA, E., MEYER, R.,
KUSCHE, J., HUTZEL, M. und WERLE, E.:
Fluorometric assay of histamine in tissues and body
fluids: Choice of the purification procedure and
identification in the nanogram range.
Z. Analvt. Chem. 252: 94-98 (1970).
- LORENZ, W., BOECKL, O., STRUCK, E., HELL, E., ZIMMERMANN, G.,
REIMANN, P.J. und TAUPER, P.:
Significance and causes of histamine release during
orthotopic homologous liver transplantation in the pig.
Agents and Actions 3: 2-11 (1973).
- LORENZ, W. und WERLE, E.:
Persönliche Mitteilung (1974).
- LORENZ, W., PFLEGER, K. und WERLE, E.:
Über das Vorkommen von Histamin und Histidindecaboxy-
lase im oberen Verdauungstrakt und seine Beeinflussung
durch antithyreoidale Substanzen.
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmac. 257: 38 (1967).
- LOWRY, O.H., ROSENBROUGH, N.J., FARR, A.L. und RANDALL, R.J.:
Protein measurement with the folin phenol reagent.
J. Biol. Chem. 193: 265-275 (1951).
- MAC INTOSH, F.C. und PATON, W.D.M.:
The liberation of histamine by certain organic bases.
J. Physiol. 109: 190-219 (1949).
- MARCOU, J., ATHANASIA-VERGU, E., CHIRICEANU, D., COSMA, G.,
CINCOLD, N. und PARHON, C.C.:
Sur le rôle physiologique de l'histamine.
Presse Méd. 46: 371-374 (1938).
- MARSTON, A.:
Patterns of intestinal ischemia.
Ann. Roy. Coll. Surg. Engl. 35: 151-181 (1964).

- MARSTON, A.:
Diagnosis and management of intestinal ischemia.
Ann. Roy. Coll. Surg. Engl. 50: 29-44 (1972).
- MAVOR, G.E.:
Superior mesenteric artery occlusion.
Proc. Royal Soc. Med. 54: 356-359 (1961).
- MAVOR, G.E., LYALL, A.D., CHPYSTAL, K.M.P. und PROKTOR, D.M.:
Observations on experimental occlusion of the superior mesenteric artery.
Brit. J. Surg. 50: 536-541 (1963).
- MC HENRY, E.A. und CAVIN, S.:
CXLII. Histaminase. I. The histamine-histaminase reaction.
II. Purification. III. Species distribution.
Biochem. J. 26: 1365-1376 (1932).
- MC RAE, J.M., WEPF, W.P., LEE, S.S., HARRY, D.D. und CRIFFIN, J.C.:
The role of the small intestine in hemorrhagic shock.
Surg. Forum 9: 37-40 (1958).
- MESSMER, E., MIDDENDORP, U. und MAPANTA, E.:
Zum funktionellen spastischen Mesenterialinfarkt.
Helv. Chir. Acta 33: 521-527 (1966).
- MESSMER, K.:
Intestinale Faktoren im Schock: Intestinaler Kreislauf.
Langenb. Arch. klin. Chir. 319: 890-909 (1967).
- MESSMER, K., WANNER, K. und REULEN, P.J.:
Durchblutungsverhalten abdominalen Organe nach Indotoxininjektion beim Fund.
Z. ges. exp. Med. 146: 292-308 (1968).
- MITTENECKER, E.:
Planung und statische Auswertung von Experimenten.
5. Auflage, Wien (1964).
- MILLER, H.L. und DI MARE, A.:
Mesenteric infarction: Report of case of superior mesenteric artery embolectomy and small bowel resection, with recovery.
New Engl. J. Med. 259: 512-514 (1958).
- MILLIKEN, J., NAHOR, A. und FINE, J.:
A study of the factors involved in the development of peripheral vascular collapse following release of the occluded superior mesenteric artery.
Brit. J. Surg. 52: 699-704 (1965).

- MONDOVI, B., SCIOSCIA-SANTERO, A., POTILIO, G. und
FINAZZI, A.:
Contenuto in rame della diamino ossidasi purificata
delrene di maiale.
Boll. Soc. ital. Biol. sper. 39: 1966-1969 (1963).
- MONDOVI, B., ROTILIO, G., FINAZZI, A. und SCIOSCIA-SANTERO, A.:
Purification of pig-kidney diamine oxidase and its iden-
tity with histaminase.
Biochem. J. 91: 408-415 (1964).
- MONDOVI, B., ROTILIO, G., COSTA, M.F., FINAZZI-AGRO, A.,
CHIANCOME, E., HANSEN, R.E. und BEINERT, H.:
Diamine oxidase from pig kidney.
J. Biol. Chem. 242: 1160-1167 (1967).
- MONGAR, J.L. und SCHILD, H.O.:
Potentiation of the action of histamine by semicarbacide.
Nature (London) 167: 232-233 (1951).
- MOORE, T.:
Vascular occlusion.
Brit. J. Surg. 28: 347-356 (1941).
- MOTA, I., FENI, A.G. und JUNQUCIRA, L.C.U.:
Action of peptone on the mast cells and histamine
content of dog tissues.
Acta haemat. (Basel) 15: 409 (1956).
- MUSTALA, O., ALFTHAN, O. und PELTOKOLLIO, P.:
5-Hydroxytryptamine concentration of total blood of
rabbits following occlusion of the superior mesenteric
artery.
Acta Chir. Scand. 134: 275-277 (1968).
- MÜLLER, F. und SEIFERT, O.:
Taschenbuch der medizinisch-klinischen Diagnostik.
Bearbeitet von Hans Frhr. von Kress.
Verlag: J.F. Bergmann, 69. Aufl., München (1966).
- NACOPNA-STASIAK, B.:
Morfaminoxidase, Cholinesterase und Histaminase im Darm
von verschiedenen Haustieren.
Acta Physiol. polonica 19: 935-947 (1968) (Übersetzung).
- NAFOP, A., MILLIKEN, J. und FINE, J.:
Effect of celiac blockade and Dibenzylvine on traumatic
shock following release of occluded superior mesenteric
artery.
Ann. Surg. 163: 29-34 (1966).

- NETTER, K.J., COLM jr., V.H. und SHORE, P.A.:
Sex difference on histamine metabolism in the rat.
Amer. J. Physiol. 201: 224-226 (1961).
- NORTHOVER, A.M. und NORTHOVER, B.J.:
The effect of histaminase, 5-Hydroxytryptamine and
Bradykinin on rat mesenteric blood vessels.
J. Path. 98: 265-276 (1969).
- OKUYAMA, T. und KOBAYASHI, Y.:
Determination of diamine oxidase activity by liquid
scintillation counting.
Arch. Biochem. Biophys. 95: 242-250 (1961).
- OLSON, J.D.:
Mesenteric vascular occlusion.
Amer. Surg. 26: 106-109 (1960).
- OTINGER, L.W. und AUSTIN, W.G.:
A study of 136 patients with mesenteric infarction.
Surg. Gynec. + Obstetr. 124: 251-261 (1967).
- PAOLUCCI, F., CRONENBERGER, L., PLAN, R. und PACIO, P.:
Purification et propriétés de la diamine oxydase oxydo-
reductase du placenta humain.
Biochimie 53: 749-753 (1971).
- PLETSCHER, A., GEY, K.F. und ZELLER, P.:
Monoamin-oxydase-Fermer.
Fortschr. Arzneim.-Forsch. 2: 417-590 (1960).
- POWERS, L.H. und SCHLOFF, P.P.:
Intestinal factor in irreversible hemorrhagic shock
Surg. Forum 9: 40-43 (1958).
- RANDILL, L.O. und PAGDON, R.E.:
Pharmacology of iproniazid and other amine oxidase
inhibitors.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 80: 626 (1959).
- Report of the Commission on Enzymes of the International
Union of Biochemistry (I.U.B.) Symposium Series Vol. 20
(1961) Pergamon Press Oxford, London, Paris, New York.
- RICHTER, D.:
Adrenaline and amine oxidase.
Biochem. J. 31: 2022-2028 (1937).
- RICHTER, H., KUSCHE, J., SCHUMANN, K.Th., SCHMIDT, J.
und LORENZ, W.:
Diamine oxidase and histamine in the small intestine
after experimental ischemia.
Brit. J. Surg. 59: 912 (1972).

- RICHTER, H., KUSCHF, J., SCHUMANN, K.Th., SCHMIDT, J. und LORENZ, W.:
Diaminoxidase und Histamin im Dünndarm nach experimenteller Ischämie.
Langenb. Arch. klin. Chir. Suppl. Chir. Forum 295-298 (1973).
- ROBINSON, J.W.L. und ANTONIOLI, J.A.:
The intestinal response to ischemia.
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmac. 255: 178-191 (1966).
- ROCHA e SILVA, M.:
Histamine and Antihistamines.
In: Handbuch der experimentellen Pharmakologie.
O. Eichler und A. Farah (Eds.) Vol. 181, p. 1-991.
Springer-Verlag Berlin-Heidelberg-New York (1966).
- ROMEIS, B.:
Mikroskopische Technik.
R. Oldenbourg-Verlag München (1968).
- ROSS, B.D.:
Perfusion techniques in biochemistry.
A laboratory manual in the use of the isolated perfused organs in biochemical experimentation.
Clarendon Press. Oxford, S. 356-394 (1972).
- ROULET, F. und ZELLER, E.A.:
Über die Diaminoxidase der Smegmabazillen.
Helv. chim. Acta 28: 1326-1342 (1945).
- ROSE, B. und LEGER, J.:
Serum histaminase during rabbit anaphylaxis.
Proc. Soc. exp. Biol. 79: 379-381 (1952).
- RUSH, B.F., HOST, W.R., FEWEL, J. und HSIEH, J.:
Intestinal ischemia and some organic substances in serum and abdominal fluid.
Arch. Surg. 105: 151-157 (1972).
- SARKAR, S., BANERJEE, R., ISE, M.S. und ZELLER, A.E.:
Über die Wirkung von 2-Phenylcyclopropylamin auf die Monoaminoxidase und andere Enzymsysteme.
Helv. chim. Acta 43: 439-447 (1960).
- SATO, T.:
Effects of some organs extracts on histamine inactivation.
Nippon Yakurigaku Zasshi 55: 959-965 (1959).
- SCHAUER, A.:
Die Mastzelle.
Veröffentl. morphol. Path. Vol. 68, G. Fischer, Stuttgart (1964).

SCHAYER, R.W.:

Catabolism of physiological quantities of histamine in vivo.

Physiol. Rev. 39: 116-126 (1959).

SCHAYER, R.W.:

Relationship of induced histidine decarboxylase activity and histamine synthesis to shock from stress and from endotoxin.

Amer. J. Physiol. 198: 1187-1192 (1960).

SCHAYER, R.W.:

Enzymatic formation of histamine from histidine, in histamine and antihistamines.

In: Handbuch der experimentellen Pharmakologie,

Ed. 18/1, S. 688 Berlin-Heidelberg-New York: Springer (1966).

SCHELLERER, W., SCHFLEPER, K., DECKEP, P. und KLIFSCH, C.:

Der akute Mesenterialarterienverschluss.

Münch. med. Wschr. 113: 1415-1419 (1971).

SCHENNACH, W. und DOREMANN, A.:

Zur Problematik des akuten Mesenterialarterienverschlusses. Thoraxchirurgie 20: 457-462 (1972).

SCHMUTZLER, W., HAHN, F., SESKE, C. und BERNAUER, W.:

Über die Herkunft der Plasmahistaminase im anaphylaktischen Schock des Meerschweinchens.

Arch. Pharmak. exp. Path. 252: 332-338 (1966).

SCHMUTZLER, W., GOLDSCHMIDT, C., BETHEF, K.P. und KNOP, J.:

The release of Guinea-pig liver histaminase and some of its properties.

Int. Arch. Allergy 36: 45-55 (1969).

SCHMUTZLER, W.:

Studien über die Histaminasefreisetzung beim Meerschweinchen im anaphylaktischen Schock und durch Histaminase-Liberatoren.

Habilitationsschrift 1966.

SCHMUTZLER, W.:

Das Verhalten der Histaminase, Diaminoxidase und Benzylaminooxidase im Blutplasma von Meerschweinchen und Mensch nach intravenöser Injektion von Heparin.

Klin. Wschr. 46: 953-956 (1968).

SCHULER, W.:

Zur Hemmung der Diaminoxidase (Histaminase).

Experienta 8: 230-232 (1952).

SELKURT, E.E.:

Mesenteric hemodynamics during hemorrhagic shock in the dog with functional absence of the liver.

Amer. J. Physiol. 193: 599-604 (1958).

SELKURT, E.E.:

Intestinal ischemic shock and the protective role of the liver.

Amer. J. Physiol. 197: 281-285 (1959).

SENN, A., GRÄDEL, F., LUNDSGAARD-HANSEN, P. und WÄLTI, R.:

Die operative Behandlung der peripheren und mesenterialen Embolie.

Schweiz. med. Wschr. 91: 525-533 (1961).

SENN, A.:

Der akute Mesenterialarterienverschluss.

Acta chir. Austr. 1: 5-8 (1969).

SEVERS, W.R., GORDON, J.W., BEAVEN, M.A. und JACOBSON, S.:

Some observation on aminoguanidine pharmacology.

Pharmacology 3: 201-203 (1970).

SINCLAIR, H.M.:

Pyridoxalphosphate as coenzyme of histaminase.

Biochem. J. 51: 10-11 (1952).

SFAW, R. und RUTLEDGE, R.H.:

Superior mesenteric artery embolectomy in the treatment of massive mesenteric infarction.

New Engl. J. Med. 257: 595-598 (1957).

SHERMAN, P.H., KRUMHAAR, D., TANAKA, T., BENNELL, L.P. und MALONEY jr., J.V.:

Measurement of intravascular erythrocyte sequestration by Cr⁵¹.

Effect of endotoxin in dogs and clinical status, extra-corporal circulation and rapid sampling in man.

Ann. Surg. 164: 23-33 (1966).

SHORE, P.A., BURHALTER, A. und COHN, V.F.:

A method for the fluorimetric assay of histamine in tissues.

J. Pharmacol. exp. Ther. 127: 182-186 (1959).

SHORE, P.A. und COHN, V.F.:

Comparative effects of monoamine oxidase inhibitors on monoamine oxidase and diamine oxidase.

Biochem. Pharmacol. 5: 91-95 (1960).

SJAASTAD, O.V. und STORMORKEN, H.:

Diet and histamine in the ruminant.

Nature (London) 197: 907-908 (1963).

SJAASTAD, O.V.:

Potentialiation by aminoguanidin of the sensitivity of sheep to histamine given by mouth. Effect of aminoguanidine on the urinary excretion of endogenous histamine.

Quart. J. exp. Physiol. 52: 319-330 (1967).

SMITH, J.J. und GRACE, P.A.:

Influence of differential aortic perfusion pressures in experimental shock.

Amer. J. Physiol. 191: 135-139 (1957).

SOUTHPEN, A.L., KORAYASHI, Y., CARMOD, N.C. und WEINGOLD, A.P.:
Serum measurements of plasma diamine oxidase during normal human pregnancy by an improved method.

Am. J. Obstet. Gynec. 95: 615-620 (1966).

STEWART, G.D., SWEETMANN, W.R., FETTER, K. und WISF, R.A.:

Superior mesenteric artery embolectomy.

Ann. Surg. 151: 274-278 (1960).

STRAUSS, R.J., PUEIN, K.A., NEWMANN, F.A., STRAUSS, R.D. und STUCKEY, J.H.:

Serotonin levels in portal vein plasma after occlusion of the superior mesenteric artery in dogs with intact and divided vagus nerves.

Surgery 74: 333-337 (1973).

SWAN, K.G., BARTON, R.W. und REYNOLDS, D.G.:

Mesenteric hemodynamics during endotoxemia in the Rabbon. Gastroenterology 61: 872-876 (1971).

SZEGO, C.M.:

Role of histamine in mediation of hormone action.

Fed. Proc. 24: 1343-1352 (1964).

TABOR, H.:

Diamine oxidase.

J. biol. Chem. 188: 125-136 (1951).

TABOR, H.:

Metabolic studies on histidine, histamine and related imidazoles.

Pharm. Rev. 6: 299-343 (1954).

TAMAKUMA, S., ROJAS-CORONA, R., CUEVAS, P. und FINE, J.:

Demonstration of a lethal endotoxemia of intestinal origin in refractory non-septic shock.

Ann. Surg. 173: 219 (1971).

- TEXTER, E.C., CHOU, Ch., MERRILL, St.L., LAURETA, H.C.
und PROHLICH, E.D.:
Direct effects of vasoactive agents on segmental
resistance of the mesenteric and portal circulation.
Studies with 1-epinephrine, levaterenol, angiotensin,
vasopressin, acetylcholine, metacholine, histamine
and serotonin.
J. Lab. Clin. Med. 64: 624-633 (1964).
- THIEDMANN, M., ZELDER, G., JEFFUSILEN, C.P. und HANTLMANN, B.:
Untersuchungen zur Sauerstoffversorgung des hetero-
topen auxilliären Lebertransplantates (Modell Ratte).
Langenb. Arch. klin. Chir. Suppl. Chir. Forum 185-187
(1973).
- TIEDTMANN, F.:
Von der Verengung und Schließung der Pulsadern in
Krankheiten.
Heidelberg und Leipzig: K. FROOS (1843).
- TIPTON, K.F.:
Some properties of monoamine oxidase.
Advances in Biochemical Psychopharmacology 5: 11-24
(1972).
- TICE, D.A. und DUMONT, A.F.:
Lethal factor in thoracic duct lymph following
superior mesenteric artery ligation.
Surg. Forum 15: 86-88 (1964).
- TREDE, M. und VOLLMER, J.:
Das chronische Verschlusssyndrom der Eingeweideschlag-
adern.
Chirurg 40: 441-445 (1969).
- TRIER, J.S. und PUPIN, C.E.:
Electron microscopy of the small intestine: A review.
Gastroenterology 49: 574 (1965).
- VALETTE, G., COHEN, Y. und BURKARD, W.:
Répartition de l'histaminase dans différents organes
de certains animaux.
Pharm. Acta Helv. 31: 382-390 (1956).
- VICK, J.A., MEHLMANN, B. und HEIFFER, M.:
Early histamine release and death due to endotoxin.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 137: 902-906 (1971).
- VIRCHOW, R.L.K.:
Über die akute Entzündung der Arterien.
Arch. Path. Anat. 1: 227-378 (1847).

- VOLLMAR, J., HARTERT, H., SCHOEDER, K. und COERPER, H.G.:
Das chronische Verschlusssyndrom der Eingeweide-
schlagadern (A. coeliaca, A. mesenterica, superior
und inferior).
Langenb. Arch. klin. Chir. 305: 473-490 (1964).
- VOLLMAR, J.:
Störungen der arteriellen Durchblutung im Bauchraum.
24. Tag. d. Dtsch. Ges. f. Verdauungs- und Stoff-
wechselkrankheiten Hamburg 1967, Acta Gastroenterolo-
gica 1968.
- VOLLMAR, J.:
Störungen der arteriellen Durchblutung im Bauchraum.
In: Bartelheimer und Heisig (Hrsg.).
Aktuelle Gastroenterologie.
Thieme-Verlag, Stuttgart (1968), S. 60.
- WANGENSTEEN, S.L., GOLDEN, G.T. und STAPLETON, S.L.:
Successful superior mesenteric artery embolectomy.
Amer. J. Surg. 123: 601-603 (1972).
- WATON, N.G.:
Studies on mammalian histidindecaboxylase.
Brit. J. Pharmacol. 11: 119-127 (1956).
- WARNER, P.R.P., FELDMANN, M.G., WARNER, C.M. und PARNES, I.H.:
Changes in blood serotonin concentration and urinary
5-Hydroxymidolacetic acid in mechanical obstruction of
the small intestine.
Surgery 59: 750 (1966).
- van WEEL, M.W.:
Acute mesenteric artery occlusion.
Arch. chir. Neerl. 8: 147-151 (1956).
- WEICHSELBAUM, T.E.:
Protein determination by the biuret method.
Amer. J. Clin. Path. 10: 40-46 (1946).
- WEISSELEDER, H., BAUMEISTER, L., FISCHER, P. und PENDEMANN, H.:
Die selektive Darstellung der Arteria coeliaca und
mesenterica superior in der abdominalen Diagnostik.
Fortschr. Röntgenstr. 104: 137-149 (1966).
- WENZ, W.:
Abdominelle Angiographie.
Springer-Verlag Berlin-Heidelberg-New York (1972).
- WERLE, E.:
Über das Vorkommen von Diaminoxidase und Histidin-
decarboxylase in Mikroorganismen.
Biochem. Z. 309: 61-76 (1941).

WERLE, E. und von PECHMANN, E.:

Über die Diaminoxydase der Pflanzen und ihre adaptative
Bildung durch Bakterien.

Justus Liebigs Ann. Chem. 562: 44-60 (1949).

WERLE, E.:

Aminooxydasen.

In: Hoppe-Seyler-Thierfelder: Handbuch der physiologischen
und pathologisch-chemischen Analyse.

Springer-Verlag Heidelberg (1964), S. 653.

WERLE, E. und SCHIRREN, V.:

Einfluß von Diaminoxydasegaben auf den anaphylaktischen
Schock des Meerschweinchens.

Z. ges. exp. Med. 138: 522-530 (1965).

WHITTAKER, L.D. und PEMBERTON, J.:

Mesenteric vascular occlusion.

JAMA 111: 21-24 (1938).

WILLIAMS, L.F., GOLDBERG, A.H., POLANSKY, P.J. und RYBNE, J.J.:

Myocardial effects of acute intestinal ischemia.

Surgery 66: 138-144 (1969).

WILSON, G.S.M. und BLOCK, J.:

Mesenteric vascular occlusion.

Arch. Surg. 73: 330 (1956).

WISF, L.:

The significance of serotonin in the gastrointestinal
tract: Clinical notes.

Surgery 74: 452-455 (1973).

YALF, Ch.F.:

Experimental strangulated intestinal obstruction.

Surgery 66: 338-344 (1969).

ZELLER, A.F.:

Zur Kenntnis der Diaminoxydase. 3. Mitteilung über den
enzymatischen Abbau von Polyaminen.

Helv. chim. Acta 21: 1645-1665 (1938 a).

ZELLER, A.F.:

Über den enzymatischen Abbau von Histamin und Diaminen.

Helv. chim. Acta 21: 880-890 (1938 b).

ZELLER, A.F., PIPPENHUSER, P., MISLIN, P. und WENK, M.:

Über das Vorkommen der Diaminoxydase beim Mensch,
Säugetier und Vogel.

Mit einem Anhang über das Vorkommen der Cholinesterase
beim Vogel.

Helv. chim. Acta 22: 1381-1395 (1939).

- ZELLER, A.E., SCHÄP, P. und STÄFFLIN, S.:
Weitere Beiträge zur Kenntnis der Diaminoxydase
(Histaminase).
Helv. chim. Acta 22: 237-250 (1939).
- ZELLER, A.E.:
Über die Beeinflussung der Diaminoxydase durch
Kaliumcyanid.
Helv. chim. Acta 23: 1418-1441 (1940).
- ZELLER, A.E.:
Diamin-Oxydase.
Advances Enzymol. 2: 93-112 (1942).
- ZELLER, A.E.:
Oxidation of amines. In: The Enzymes Chemistry
and Mechanism of action.
Edited by J.B. Sumner and K. Myrback, Vol. II
Part 1, 536-558. Academic Press Inc. New York (1951).
- ZELLER, A.E., BARSKY, J., FOUTS, J.P., KUTCHENBERGER, W.F.
und van ORDEN, L.S.:
Influence of isonicotinic acid hydrazide (INH) and
1-Isonicotinyl-2-isopropyl hydrazide (IIP) on bac-
terial and mammalian enzymes.
Exper. 8: 349 (1952).
- ZELLER, A.E., BARSKY, J. und PERMAN, E.P.:
Amine oxidases. XI. Inhibition of monoamine oxidase
by 1-isonicotinyl-2-isopropylhydrazine.
J. biol. Chem. 214: 267-274 (1955).
- ZELLER, A.E., FOUTS, J.R., CARON, J.A., LAZANAS, J.C.,
VOEGTLI, W.:
Über die Substratspezifität der Diaminoxydase.
12. Mitteilung über Amin-Oxydasen.
Helv. chim. Acta 39: 1632-1645 (1956).
- ZELLER, A.E., BARSKY, J., PERMAN, E.P., CHEPKAS, M.S. und
FOUTS, J.P.:
Degradation of mescaline by amine oxidases.
J. Pharmacol. 124: 282-289 (1958).
- ZELLER, A.E., BLANKSMA, L.A., BUCKARD, W.P., PACHA, W.L.
und LAZANAS, J.C.:
In vitro und in vivo inhibition of amine oxidases.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 80: 583-589 (1959).
- ZELLER, A.E. und FOUTS, J.P.:
Enzymes as primary targets of drugs.
Ann. Rev. Pharmacol. 3: 9-32 (1963).

ZELLER, A.F.:

Diamine oxidases.

The Enzymes. 2nd ed., Vol. 8: 313-335 (1963).

ZUIDEMA, G.D.:

Surgical management of superior mesenteric artery emboli.

Arch. Surg. 82: 267-274 (1961).

ZUIDEMA, G.D., REED, D., TURCOTTE, J.G. und FRY, W.:

Superior mesenteric artery embolectomy.

Ann. Surg. 159: 548-553 (1964).

van ZYL, J.J.W., DU TOIT, F.D.:

Superior mesenteric artery occlusion treated by common iliac-ileocolic anastomosis.

Brit. J. Surg. 53: 522-524 (1966).

ZWEIFACH, B.W., CORDON, H.A., WAGNER, M. und REYNIERS, J.A.:

Irreversible hemorrhagic shock in germfree rats.

J. exp. Med. 107: 437 (1958).

Lebenslauf

Am 15.4.1937 wurde ich als Sohn des Reichsbahnbeamten Fritz Richter und dessen Ehefrau Charlotte, geb. Schüley, in Berlin geboren.

Nach dem Besuch der Volksschule in Schlesien und Berlin trat ich im September 1947 in das Andreas-Realgymnasium in Berlin-Friedrichshain ein. An dieser Schule legte ich auch im Juni 1955 meine Reifeprüfung ab.

Im September 1955 immatrikulierte ich mich an der Medizinischen Fakultät der Humboldt-Universität Berlin. Nach 2 Semestern setzte ich mein Studium als Student der Tiermedizin an der gleichen Universität fort.

Im Januar 1957 flüchtete ich nach Westdeutschland und setzte hier zunächst das Studium der Veterinärmedizin an der Justus-Liebig-Universität in Gießen fort.

Das Medizinstudium nahm ich im Sommer 1958 wieder auf, nachdem in Gießen die vorklinischen Semester wieder eingeführt wurden. Im Juni 1959 bestand ich hier die ärztliche Vorprüfung und legte im Februar 1963 an der gleichen Universität mein medizinisches Staatsexamen ab.

Meine Medizinalassistentenzeit von März 1963 bis August 1965 verbrachte ich an der Zürcher Hochgehirn Klinik Davos-Clavadel, der Chirurgischen Klinik der Städtischen Krankenanstalten Solingen, der 2. Medizinischen Universitätsklinik München und der 1. Universitäts-Frauenklinik München.

Meine Doktorarbeit fertigte ich in den Jahren 1962 - 1965 in der Univ.-Frauenklinik Gießen bei Herrn Prof. Dr. D. Hofmann an und promovierte am 12. Juli 1965 an der Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster. Thema: Untersuchungen über die hormonale Beeinflussung der Tubensekretion mit Hilfe des Schwefel-Isotops S^{35} .

Die Bestallung als Arzt erhielt ich am 31.8.1965.

Vom 1.9.1965 bis 30.9.1966 war ich als wissenschaftlicher Assistent an der Röntgenabteilung (Leiter: Prof. Dr. Max Pöschl) der Chirurgischen Universitätsklinik München (Direktor: Prof. Dr. R. Zenker) tätig.

In der Zeit vom 1.10.1966 bis 31.10.1969 war ich als Assistent an der Chirurgischen Klinik (Direktor: Prof. Dr. H. Major) der Städtischen Krankenanstalten Solingen tätig. In Solingen war ich wechselweise als Stationsarzt einer traumatologischen, abdominalen und thoraxchirurgischen sowie kinderchirurgischen Station tätig.

Am 1.11.1969 trat ich als wissenschaftlicher Assistent in die Chirurgische Universitätsklinik Marburg/L. ein. Auch hier war ich zunächst Stationsarzt auf der abdominal- und thoraxchirurgischen Station, im Jahre 1971 war ich in der Chirurgischen Poliklinik tätig. 1 Jahr später versorgte ich als Stationsarzt unsere in das Sanatorium Sonnenblick ausgelagerte abdominalchirurgische Station. Seit dem 1.4.1973 bin ich als Oberarzt auf mehreren Stationen tätig gewesen und über diese Funktion seit dem 1.1.1974 für die traumatologische Station aus.

Die Facharztanerkennung für den Facharzt für Chirurgie erhielt ich am 25.6.1971.

Seit 1971 besteht meine wissenschaftliche Zusammenarbeit mit Herrn Dr. Jürgen Kusche und Herrn Prof. Dr. W. Lorenz, der seit 1970 Leiter unserer experimentellen Abteilung ist. Dabei wurden und werden experimentelle und klinische Probleme der Darmischämie sowie des Ileus untersucht. Im Mai 1971 begann ich mit dem Aufbau einer proktologischen Sprechstunde in unserer Klinik. Sie wird z. Zt. auch auf die Nachsorgeuntersuchung von Anus praeter-Trägern ausgeweitet.

Am 31.8.1966 heiratete ich Margret Freilin von Fritsch. Wir haben 2 Töchter im Alter von 6 und 3 Jahren und einen Sohn von 4 Jahren.

